

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 32

Année 1938-1939

Contribution à l'Étude
du

Gonflement des Gels en présence de solutions alcaloïdiques

(Influence de l'acide qui salifie les bases anesthésiques locales)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le juillet 1939

PAR

Jean GUÉNIN

Pharmacien
Interne des Hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté

JURY { MM. A. GORIS, *Président.*
M. MASCRÉ, *Professeur.*
J. RÉGNIER, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 32

Année 1938-1939

Contribution à l'Étude
du
Gonflement des Gels
en présence de solutions alcaloïdiques

(Influence de l'acide qui salifie les bases anesthésiques locales)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le juillet 1939

PAR

Jean GUÉNIN

Pharmacien
Interne des Hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté

JURY { MM. A. GORIS, *Président.*
M. MASCRÉ, *Professeur.*
J. RÉGNIER, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I. Membre de l'Institut.
H. J. LIONNET, *Secrétaire*, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. LEBEAU, O. ✱, ☉ I, Membre de l'Institut.	Pharmacie chimique.
GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
DAMIENS, O. ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
PICON, ✱, ☉ I.	Physique.
MASCRÉ, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, ✱, ☉ I.	Botanique générale.

Doyens honoraires : MM. RADAIS, O. ✱, ☉ I. — GUÉRIN. O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I, et DELÉPINE, O. ✱, ☉ I, Membres de l'Institut.
PERROT, C. ✱, ☉ I, COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I, BOUGAULT, O. ✱, ☉ I.
et TASSILLY, O. ✱, ☉ I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

FLEURY, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
BEDÉL, ☉ I.	Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutiques.
RÉGNIER, ☉ I.	Bactériologie.
CHARONNAT, ☉ I.	Chimie et Pharmacie Chimique.
JANOT	Pharmacie galénique et biologie végétale.
VALETTE, ☉ A.	Histoire Naturelle.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, travaux pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, ☉ A, trav. prat. de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
PARIS.	Micrographie.
CORRIEZ.	Physique.
N... travaux pratiques de 4 ^e année . . .	Microbiologie.
GUILLOT,	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.

Bibliothécaire en chef : M. GARNIER, ☉ A.

A MON PÈRE

L. GUÉNIN

Chirurgien-dentiste de la Faculté de Médecine de Paris

*Dont la haute conscience professionnelle
est pour moi un exemple.*

A MA MÈRE

A MA TANTE

A MA BELLE-SŒUR ET A MON FRÈRE

P. GUÉNIN

Docteur en Médecine
Ex-interne des Hôpitaux

Aide d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Paris
Chef de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GORIS

Professeur de Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie de Paris
Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de la Pharmacie Centrale
des Hôpitaux et Hospices civils de Paris

*Qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse, hommage respectueux et
reconnaissant.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MASCRÉ

Professeur de Matière Médicale à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien-chef des Hôpitaux

*Pour le remercier d'avoir bien voulu
faire partie de notre jury avec l'expression
de notre respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR J. RÉGNIER

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien-chef des Hôpitaux

*Qui, après nous avoir indiqué le sujet de
cette thèse, n'a cessé de nous guider de ses
conseils.*

*Témoignage de reconnaissance respec-
tueuse et de dévouement.*

A MONSIEUR H. LEROUX

Chevalier de la Légion d'honneur
Chef de Travaux pratiques,
honoraire, de la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien-chef des Hôpitaux

*Notre maître d'internat, pour le remer-
cier de l'intérêt qu'il a bien voulu nous
témoigner.*

Hommage d'affectueux respect.

Contribution à l'Étude du Gonflement des Gels en présence de solutions alcaloïdiques

(Influence de l'acide qui salifie les bases anesthésiques locales)

INTRODUCTION

M. J. RÉGNIER, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, a bien voulu nous confier une partie de l'étude systématique qu'il poursuit sur le rôle des phénomènes de perméabilité dans l'anesthésie locale.

M. J. RÉGNIER a mis en évidence dans ces dernières années, avec R. DAVID (51), le fait suivant : le pouvoir anesthésique de la cocaïne sur la cornée du lapin, dépend, entre autres facteurs, de la nature de l'acide qui salifie la base alcaloïdique. C'est ainsi qu'à même pH, sur la cornée du lapin, la valeur anesthésique du phénylacétate est nettement supérieure à celle du chlorhydrate alors que celle du citrate est presque nulle.

Avec la collaboration de R. DAVID et R. DELANGE (53), il a établi les mêmes faits en faisant varier l'acide salifiant la base de la novocaïne, ou para-amino benzoyl-diéthylamino-éthanol ; puis, poursuivant ses recherches sur des tissus animaux divers il a constaté les mêmes faits, avec A. QUEVAUVILLER (55), sur les nerfs moteurs et sensitifs de la grenouille, en prenant pour test les variations de l'excitabilité (chronaxie et rhéobase) de ces tissus. Avec R. DAVID et R. SITRI il a vérifié le même phénomène en recherchant la suppression du réflexe produit par le pincement des nageoires caudale et dorsale de l'épinoche. Il a constaté

également avec S. LAMBIN et E. SZOLLOSI (54) que la toxicité des différents sels pour la souris peut varier dans une certaine proportion selon l'acide salifiant la base. S'adressant ensuite à la cellule végétale, il a retrouvé le même ordre d'activité des différents sels de cocaïne, d'une part sur *Elo-dea canadensis* avec R. DAVID et S. BAZIN (52) ; d'autre part, sur les filaments d'*Ascoidea rubescens* (Hémiascomycètes) avec A. QUEVAUVILLER (57).

Pour expliquer le phénomène ainsi constaté il est naturel de s'adresser à l'étude des facteurs qui influencent la perméabilité des cellules vis-à-vis des substances chimiques. C'est ainsi que J. RÉGNIER et ses collaborateurs étudient diverses qualités physiques des sels considérés : solubilité, tension superficielle, conductivité, etc... Mais, pour l'étude du problème de la perméabilité, le fait mis en évidence par RISSE (59), en 1926, à savoir que la perméabilité des membranes pour toutes les substances, dépend du degré de gonflement de la membrane, paraît avoir une importance toute particulière. De plus, on sait, depuis HOFMEISTER que les sels minéraux d'anions différents exercent des influences diverses sur le gonflement des gels.

Pour connaître les modifications qu'exerce sur la perméabilité des cellules le changement de l'acide combiné à la base alcaloïdique, il était donc indiqué d'étudier l'influence qu'exercent les divers sels d'un même alcaloïde sur le gonflement de gels variés.

C'est dans ce but que, sur les conseils de J. RÉGNIER, nous avons abordé l'étude de l'influence exercée par les divers sels de para-amino benzoyl-diéthylaminoéthanol sur le gonflement de la gélatine, de la fibrine, d'autres gels et aussi de substances vivantes que l'on peut rapprocher des gels : muscles et nerfs.

On trouvera donc dans notre travail un *premier chapitre* exposant les données bibliographiques recueillies sur le gonflement des gels.

Un *deuxième chapitre* où seront présentés les différents gels utilisés et les recherches faites pour définir le gel

choisi. Nous y présenterons également les recherches préliminaires effectuées sur le gonflement de deux gels spécialement étudiés, gélatine et fibrine, en fonction de la concentration, du pH et de la température.

Un *troisième chapitre* où sera présentée une étude comparative des gonflements produits à mêmes pH et à pH différents, par des solutions équivalentes en base de sels divers de la base de la novocaïne et par les chlorhydrates de diverses bases anesthésiques locales d'emploi courant.

Un *quatrième chapitre* où nous aborderons la question de la pénétration dans les gels du corps chimique lui-même en prenant ce problème sous deux aspects différents :

1° Etude de la rapidité et du degré de pénétration à l'intérieur de la gélatine de solutions de même titre en base de divers sels de novocaïne ;

2° Etude de la pénétration du point de vue des relations moléculaires existant entre la base et l'acide qui la salifie, en cherchant, en particulier, si l'acide et la base passent dans le gel en quantité équivalente à leur proportion dans le sel, ou si l'un de ces deux constituants passe en plus grande quantité que l'autre.

*
* * *

Avant d'exposer ces résultats expérimentaux, nous tenons à remercier très respectueusement M. le Professeur GORIS qui a bien voulu nous inscrire dans son laboratoire et de qui nous avons eu l'honneur de suivre le fructueux enseignement au cours de nos études pharmaceutiques. Qu'il veuille trouver, ici, l'expression de notre vive gratitude pour avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Nous exprimons également nos sincères remerciements et notre reconnaissance pour son enseignement à M. le Professeur MASCRÉ qui a accepté d'être membre de notre jury.

Nous ne savons comment exprimer notre reconnaissance à M. J. RÉGNIER, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, Pharmacien-chef des Hôpitaux de Paris, non seule-

ment pour nous avoir donné le sujet de cette thèse et pour nous avoir guidé avec patience au cours de nos travaux, mais encore pour sa très grande bienveillance à notre égard. Qu'il sache, aussi, combien nous l'admirons et nous le respectons, depuis le jour où nous l'avons vu pour la première fois diriger dans son laboratoire la grande tâche scientifique qu'il s'est imposée. C'est pour nous à la fois une joie et un devoir de lui dire ici notre profonde affection et de l'assurer de notre indéfectible fidélité.

M. LEROUX, Pharmacien-chef des Hôpitaux de Paris, notre Maître d'Internat, voudra bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance. Pendant quatre années il n'a cessé en toutes occasions de nous donner de judicieux conseils et de nous faciliter la tâche grâce à sa haute autorité scientifique. Mais il a d'autres droits à notre gratitude : c'est de nous avoir toujours manifesté des sentiments paternels et d'avoir rendu notre internat à la fois aussi intéressant et aussi agréable que possible ; cette période restera, grâce à lui, dans notre souvenir, comme une des plus heureuses que nous ayons traversée.

Nous ne saurions oublier notre camarade A. QUEVAUVILLER, Pharmacien Supérieur, Licencié ès sciences, qui nous a constamment aidé au cours de notre travail et que nous remercions amicalement.

M. HARLAY, Chef de Laboratoire à la Pharmacie de l'hôpital Saint-Louis, voudra bien croire à nos sentiments amicaux et reconnaissants, et nos camarades internes de l'hôpital Saint-Louis sont assurés de notre plus sincère amitié.

Enfin, nous n'aurions garde d'oublier M. le Professeur BAZY, Chirurgien des Hôpitaux de Paris, secrétaire général de l'Académie de Chirurgie, de qui nous avons été pendant quatre années l'interne en pharmacie. Nous voudrions qu'il sache combien nous lui sommes reconnaissant pour tout ce que nous avons gagné au contact de son enseignement, et combien nous avons apprécié sa constante bienveillance à notre égard.

CHAPITRE I

Données bibliographiques.

a) Travaux de J. Régnier et de ses collaborateurs.

En étudiant la question de la destruction du chlorhydrate de cocaïne par la stérilisation, J. RÉGNIER et R. DAVID (49) ont été amenés à observer le fait suivant : certaines solutions tamponnées avec le phosphate de sodium présentent après chauffage un pouvoir anesthésique faible, tandis que les solutions préparées avec l'acétate de sodium présentent, dans les mêmes conditions, un pouvoir anesthésique fort, le pH étant le même dans les deux cas. Ils en tirèrent la conclusion que l'acide du sel tampon joue un rôle important soit sur le pouvoir anesthésique, soit sur le maintien de ce pouvoir après chauffage, soit sur les deux à la fois.

Ils préparèrent donc avec divers acides une série de solutions de sels de cocaïne contenant pour un volume donné la même quantité de base. Après dissolution totale en utilisant l'acide correspondant, ils réglèrent la réaction à pH 4. Ces solutions furent essayées sur la cornée du lapin selon la technique de J. RÉGNIER (48).

Ces essais donnèrent les résultats suivants : l'activité est différente suivant l'acide qui salifie la base. Ainsi, la même quantité de base cocaïne à pH 4 qui, salifiée par ClH à une valeur de 1 n'a plus qu'une valeur de 0,2 lorsqu'elle est salifiée par l'acide citrique et atteint la valeur 12 lorsqu'elle est salifiée par l'acide phénylacétique, ce qui repré-

sente, si l'on considère les deux extrêmes, une multiplication par 60 de la force anesthésique. L'hypothèse de départ se trouvait donc vérifiée.

Mais les faits ainsi mis en évidence ne cadraient pas avec la théorie généralement admise. D'après cette théorie, dans une solution aqueuse d'un sel d'alcaloïde, seule la base alcaloïdique libérée par hydrolyse est capable d'agir. Cette théorie apparaissait d'autant plus plausible qu'elle concorde avec l'hypothèse de l'existence d'une couche lipoïdique dans laquelle la base alcaloïdique seule est nettement soluble. Il fallait donc apporter d'autres preuves.

Continuant leurs travaux sur des sels de para-amino-benzoyl-diéthylaminoéthanol, J. RÉGNIER et R. DAVID (53) obtinrent avec R. DELANGE des résultats analogues à ceux trouvés avec la cocaïne : certains acides empêchent toute action de la base anesthésique, d'autres au contraire multiplient ce pouvoir.

D'autres travaux effectués sur d'autres substrats confirmèrent, comme nous l'avons déjà dit, ces constatations, et J. RÉGNIER arriva à l'idée que le rôle de l'acide est prépondérant dans la période de pénétration et de fixation dans la cellule, la base restant bien entendu le support de l'action pharmaco-dynamique. Il estime finalement, et c'est là le point important, que le sel pénètre dans son entier. La conception ainsi admise diffère donc nettement de la conception classique,

b) Importance du gonflement des membranes sur leur perméabilité.

Travaux sur le gonflement des gels divers.

Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, RISSE a admis l'existence d'un fait très important : pour lui la perméabilité des membranes, pour toutes les substances, dépend du gonflement de ces membranes vis-à-vis de ces substances. Il était donc logique de penser que le gonflement facilement mesurable de colloïdes naturels, comme la gélatine, peut

donner une idée du gonflement produit sur la membrane cellulaire et par là une idée de la perméabilité de la membrane cellulaire vis-à-vis de la substance en question.

Nous avons donc entrepris toute une série d'études sur le gonflement, produit dans des conditions déterminées, sur différents gels, par des solutions diverses et dans ces essais, nous avons tenu compte non seulement du nombre de molécules des substances chimiques mises en présence, mais encore des facteurs pouvant exercer une action importante, tels que le pH et la température.

Avant d'exposer nos recherches, nous allons passer brièvement en revue les travaux les plus importants effectués sur le gonflement des gels.

α) Examinons, tout d'abord, les résultats obtenus par les divers auteurs qui ont étudié les modifications produites sur le gonflement de la gélatine, en *faisant varier l'acide salifiant une base minérale, ou en exécutant les gonflements dans des solutions d'acide ou de base.*

En 1891, HOFMEISTER (21), en étudiant le gonflement de la gélatine, constata des différences suivant l'anion combiné à une même base alcaline et établit que ces sels s'ordonnent en activité décroissante dans l'ordre suivant : sulfocyanure, iodure > chlorate > nitrate > chlorure > acétate, sulfate > citrate, tartrate.

En 1906, OSTWALD (46) en étudiant cette fois l'action des acides sur le gonflement de la gélatine retrouva une série analogue : ClH > NO^3H > acide acétique > acide sulfurique > acide borique. Il retrouva cet ordre, même à acidité égale et à même pH. L'action gonflante (et même inversement l'action précipitante) des acides examinés ne dépend donc pas seulement du pH ; elle dépend aussi de la nature de l'acide.

En 1908, MARTIN-FISCHER (12) retrouva sur la gélatine des gonflements analogues à ceux qu'il avait obtenus pour la fibrine, montra que le gonflement est plus fort en solution acide qu'en eau distillée et démontra, à son tour, que l'intensité de ce gonflement est variable pour des solutions

équinormales d'acides différents. Il ordonna ainsi les acides suivant leur action : $\text{ClH} > \text{NO}^3\text{H} > \text{CH}^3\text{COOH} > \text{SO}^4\text{H}^2$. Il démontra aussi que le gonflement dépend de la concentration de l'acide et il établit, pour un même acide, la courbe d'imbibition en fonction de la concentration, courbe qui croît d'abord avec la concentration, présente un maximum et descend ensuite. En solution basique, il retrouva des phénomènes semblables et établit une liste, d'après l'activité décroissante : $\text{OHK} > \text{OHNa} > (\text{OH})^2\text{Ca} > \text{OHNH}^4$. Il montra que l'addition des sels neutres à des solutions acides ou basiques diminue le gonflement, l'abaissement étant fonction de la concentration en sels, il présenta une liste d'activité des différents ions et il établit enfin que l'addition de non électrolytes à une solution acide ou alcaline n'abaisse pas le gonflement. Il nota, cependant, qu'en solution acide le gonflement est favorisé par l'urée.

En 1921, R. SOMOGYI (62) rappela les travaux de TRAUBE et KOHLER effectués sur la gélatine avec un grand nombre d'acides, travaux qui avaient donné l'ordre suivant : acides oxalique, chloracétique, chlorhydrique, dichloracétique, tartrique, phosphorique, citrique. Il retrouva pour la fibrine, conformément à MARTIN FISCHER, le même ordre que pour la gélatine.

A. VON KUTHY (33), reprenant les travaux de HOFMEISTER, étudia le gonflement de la gélatine sous l'influence des sels de sodium. Il obtint la série suivante : citrate < tartrate < sulfate < acétate < formiate < propionate < butyrate < valérienate < chlorure < nitrite < capronate < benzosulfonate < nitrate < cinnamate < phénylacétate < benzoate < phénylpropionate, etc...

Mais ces résultats qui semblaient parfaitement prouvés, selon lesquels l'anion joue un rôle prépondérant, allaient être vivement discutés par d'autres auteurs : LOEB (37), contrairement à tous les auteurs précédents, affirma que la loi de valence règle seule le phénomène, que deux acides monovalents ont une action identique, et que le seul point à considérer, quel que soit l'acide en cause, était la variation du pH. La gélatine étant une substance amphotère, il en

détermina le point isoélectrique qu'il situa à 4,7 et il admit que du côté acide de ce point l'albumine se combine à l'anion, et que du côté alcalin elle se combine au cation ; ce serait donc par suite de cette combinaison engendrant des ions à fort pouvoir osmotique que le pH agit sur le gonflement.

Remarquons que les vues de LOEB s'accordaient avec celles de PROCTER et WILSON. Comme ces auteurs, LOEB admet que le gonflement d'un gel est produit par la pression osmotique des ions combinés au protide.

En 1916, PROCTER et WILSON (47) avaient, en effet, élaboré une théorie osmotique du gonflement de la gélatine qui s'appuyait sur la théorie des équilibres de membrane de DONNAN. Ils admettaient que du contact de l'acide chlorhydrique avec la gélatine, se forme un chlorure de gélatine électrolytiquement dissocié. Comme l'ion gélatine ne peut diffuser hors de la gelée vers le liquide environnant, tandis que la gelée se laisse aisément pénétrer par les ions de l'acide, il en résulte un équilibre de membrane qui se produit entre le liquide intérieur de la gelée et le liquide qui l'entoure, la concentration des ions cristalloïdes étant, dans la gelée, plus grande que dans le liquide extérieur. Cet excès de pression osmotique des solutions de cristalloïdes à l'intérieur de la gelée sur la pression extérieure détermine une diffusion de l'eau dans le gel d'où un gonflement de celui-ci.

Mais le gonflement conçu ainsi, doit suivre certaines lois ; LOEB l'admit et constata un minimum de gonflement au point isoélectrique, une diminution en présence de sels neutres ou d'ions de signe opposé à celui de la protéine, et une absence d'action des substances non électrolytes.

Les résultats et les conceptions de J. LOEB furent à leur tour très vivement attaquées. D'une part, à pH égal on retrouva de façon non discutable des séries analogues à celles de HOFMEISTER ; d'autre part, on démontra que LOEB avait travaillé en solutions très diluées et finalement on arriva à la conception éclectique suivante, soutenue en particulier par MICHAELIS (40) : La plupart des effets pro-

voqués par les ions dans les systèmes colloïdaux peuvent être rattachés à deux actions. Les uns dépendent d'une adsorption (ce terme étant conçu dans le sens le plus large) et par là dépendent surtout de l'état électrique de l'ion, par conséquent du signe de sa charge, de sa valence, sans qu'interviennent les propriétés chimiques spécifiques de l'ion : ce sont ces effets prépondérants en solution diluée qu'aurait étudiés tout particulièrement LOEB. Les autres, et ce sont les effets envisagés par HOFMEISTER et à sa suite par les autres auteurs, dépendent de l'influence exercée par les ions non plus sur le colloïde mais sur le milieu liquide intermédiaire, dont la modification réagit sur l'état du colloïde. Or, ces actions sur le solvant, ces propriétés « lyotropiques » sont liées aux qualités spécifiques de l'ion et en particulier à son pouvoir d'hydratation et se feraient surtout sentir aux fortes concentrations. Ainsi se trouveraient mises d'accord l'une et l'autre des conceptions envisagées.

β) Examinons maintenant les travaux des auteurs qui ont étudié les *gonflements de gels divers dans des solutions de corps chimiques non minéraux*.

En 1925, CHODAT (7) étudia le gonflement de la gélatine dans divers acides. Il vérifia expérimentalement certains des résultats acquis par J. LOEB et donna une explication de l'anomalie de la courbe du gonflement de la gélatine dans les acides faibles. Reprenant l'étude de l'action de l'urée déjà faite par M. FISCHER, il admit que l'effet de l'urée sur le gonflement est indépendant du signe de la charge que peut avoir le colloïde gélatine, mais que pourtant il se manifeste plus visiblement au point isoélectrique du protide. D'après lui, l'urée ne se comportant pas de la même manière des deux côtés du point isoélectrique, toute idée de phénomène chimique se trouve écartée. Le phénomène serait donc d'ordre purement physique et vraisemblablement sous la dépendance d'une diminution de la tension superficielle.

Cette question de l'influence de l'urée sur le gonflement des protéides a aussi été étudiée par HEIM (18) et d'autres

auteurs ont suivi l'influence de non-électrolytes comme le glucose, le saccharose, etc...

γ) Enfin, signalons l'existence d'autres travaux poursuivis *dans un but pharmacodynamique* ou qui peuvent avoir pour conséquence des applications thérapeutiques. ABELIN (1) a étudié les variations de la tension superficielle de la phényléthylamine et de ses sels en regard des différents gonflements de la gélatine produits par ces solutions ; il a admis ainsi un parallélisme absolu entre la tension superficielle des substances narcotiques et le degré de gonflement qu'elles provoquent sur la gélatine. Mais ces faits admis à nouveau par KNOEVENAGEL (23) ont été contestés, pour la morphine, par KOPACZEWSKI (29).

Récemment, NASSONOV (43) a établi que la règle de l'isohydrie qu'il avait mise en évidence pour le muscle est vérifiée avec la gélatine. Cet auteur mesurant le gonflement du gel par ses variations de volume constate que la quantité d'eau absorbée par la gélatine est la même à condition que la concentration en eau des solutions gonflantes soit égale (c'est-à-dire que les substances étudiées soient en concentration égale mesurée en volume). Cette règle de l'isohydrie est toutefois inapplicable aux solutions très concentrées et aux substances superficiellement actives.

SCHRYVER (61) a attiré l'attention sur les actions de surface de certains corps et sur les modifications de la tension superficielle : il montra que dans certaines conditions les narcotiques peuvent empêcher la formation de gelée. S. TRAUBE (63) a trouvé que les narcotiques augmentent la capacité de gonflement et R. HÖBER (20) signala l'importance du gonflement sur la narcose.

LISE EMERIQUE (11) a étudié l'imbibition de l'ovalbumine de poule coagulée et de la mucine des œufs de grenouille.

Elle a montré notamment que des sels neutres tels que ClK , ClNa , Cl^2Ca en solutions isotoniques provoquent une imbibition différente, le Cl^2Ca provoquant une perte de poids pour l'albumine et l'imbibition la plus forte pour la mucine. Elle a observé que l'imbibition est fonction de la concentration de la solution, et que l'addition d'un non

électrolyte modifie l'imbibition mais d'une façon différente de celle que ferait prévoir la pression osmotique.

Il faut enfin citer les travaux de E. GELLHORN (16), de E. H. BUCHNER et G. POSTMA (4), de JORDAN LLOYD (39) sur le gonflement des colloïdes protéïdiques, de KOPACZEWSKI (28-29-30) sur le gonflement des laminaires et de la gélatine, de KOCHMANN (24) et de ses élèves sur le gonflement de la fibrine et du muscle, de L. LAPICQUE (31), de Denyse KOHLER (25) sur le gonflement des laminaires, de LOEB (38), de HÖBER (19) et de ELKERS (44) sur le gonflement du muscle, de L. LAPICQUE et LEGENDRE (35) et de S. KOMAROV (26) sur le gonflement du nerf.

Citons, pour terminer, parmi les travaux résumant la question, le livre de E. GELLHORN et J. RÉGNIER (17) sur la « Perméabilité », ouvrage qui contient de nombreux renseignements précieux, les publications de KUHN (21) et KUNTZEL (32), et les conférences publiées par la section anglaise de la Société internationale des Chimistes marchands de cuir.

Voici donc exposés, brièvement, les plus importants parmi les travaux qui traitent du gonflement. Retenons de cet ensemble que ce phénomène justifie ces nombreuses études, car il représente un des mécanismes les plus importants par lequel s'effectue le passage d'un milieu dans un autre, c'est-à-dire un des plus puissants moyens par lesquels se produit la « perméation ».

Mais si cette méthode d'investigation a été largement employée, comme nous l'avons vu, en ce qui concerne l'étude des sels minéraux, peu d'auteurs, sauf ABELIN et KOPACZEWSKI y ont fait appel pour l'étude des sels d'alcaloïdes; c'est pour cette raison que, sur les conseils de J. RÉGNIER, nous avons décidé d'aborder ce sujet.

Nous ne pouvons entreprendre cette étude sans établir auparavant nos méthodes de travail: gels employés, mesure du gonflement, influence des différents facteurs, tels que pH et température sur le gonflement des divers gels. Notre deuxième chapitre exposera ce travail préliminaire.

CHAPITRE II

Techniques utilisées. Influence de divers facteurs.

Avant de passer à l'étude de la mesure des gonflements des gels, il serait nécessaire d'exposer l'état actuel de nos connaissances sur la structure des gels. Pourtant il ne nous paraît pas possible d'entrer dans l'étude de ce problème difficile ; de nombreux auteurs ont en effet essayé de le résoudre et en sont généralement restés au domaine des hypothèses. Nous donnerons simplement un résumé des vues de KOPACZEWSKI (27) à ce sujet ; cet auteur a montré par différents procédés l'existence dans les gels d'un réseau anastomosé. C'est le seul fait qu'il donne pour certain et sur ce fait, il construit plusieurs hypothèses sur la composition des gels : ces derniers peuvent être considérés comme composés d'une seule phase, ou de deux phases liquides, ou encore d'une phase solide et d'une phase liquide.

Nous n'étudierons pas non plus les rapports entre la diffusion dans un gel et dans un solvant pur. J. DUCLAUX (10) a montré qu'en général il n'y a pas entre ces deux phénomènes, de différence très grande.

Dans notre travail nous nous bornerons à considérer le gonflement des gels dans ce qu'il a de mesurable.

a) Principaux gels employés.

Les gels utilisés au cours de notre travail sont de deux origines différentes :

1^o Origine végétale : lamineaires ;

2^o Origine animale : boyaux, nerfs, muscles, fibrine et gélatine.

Nous allons rapidement passer en revue la provenance de ces divers substrats et les conditions dans lesquelles nous les avons utilisés.

Lamineaires. — Les essais ont été effectués d'une part avec les lamineaires du commerce, c'est-à-dire préparées pour l'usage médical, d'autre part avec des lamineaires, prises à l'état brut, qui ont été expédiées spécialement de Bretagne (1).

Boyaux. — Nous avons tout d'abord utilisé des catguts destinés aux usages chirurgicaux, catguts de diverses origines et de diverses préparations (2). Pour des raisons que nous exposerons plus loin, nous avons été amenés à nous servir de boyaux préparés spécialement pour raquettes de tennis, mais utilisés au moment où ils n'ont pas encore subi de vernissage.

Nerfs. — Nous nous sommes adressés au nerf sciatique de la grenouille. Nous l'avons isolé, par la méthode classique, depuis l'articulation du genou jusqu'aux racines médullaires, de façon à avoir une longueur supérieure ou voisine de quatre centimètres.

Muscles. — Nous avons utilisé les gastrocnémiens de la grenouille. Pour éviter toute fatigue du muscle, ce qui d'après VIOLLE et DUFOUT (64) peut influencer l'imbibition, on tient la grenouille quelque temps au repos à la température du laboratoire, puis on lui sectionne la tête et aussitôt après les deux cuisses. On isole alors les gastrocnémiens en les sectionnant au ras de leurs insertions tendineuses.

Fibrine. — Pour préparer la fibrine, nous avons utilisé la

1. Nous sommes heureux de remercier M. Marcel PORCHER de son obligeance.

2. Nous sommes reconnaissant à la Maison BRUNEAU et BERNIER d'avoir bien voulu mettre à notre disposition divers lots de catguts.

technique indiquée par CALMETTE, BOCQUET et NÈGRE (5) : on place des caillots de sang de porc coupés en petits fragments sur une gaze ou sur un tamis et on les soumet à un courant d'eau fraîche jusqu'à élimination complète de l'hémoglobine ; les fragments sont ensuite mis pendant dix minutes dans l'eau bouillante, puis on les essore et on les sèche dans le vide sulfurique. On obtient de cette façon des morceaux de fibrine parfaitement blancs et de bonne conservation si l'on a soin de pousser la dessiccation assez loin, et par la suite de conserver la fibrine obtenue à l'abri de l'humidité. Dans tous nos essais nous avons employé de la fibrine du même lot.

Gélatine. — La gélatine en plaques minces et friables, telle qu'elle se présente généralement dans le commerce, s'est montrée d'un emploi difficile pour nos mesures. Nous avons utilisé des plaques de gélatine d'environ trois millimètres d'épaisseur, ce qui permet des manipulations plus commodes. Nous avons vérifié que ces plaques sont faites de gélatine présentant les qualités requises par le Codex. Notamment, après calcination, le poids des cendres ne dépasse pas 1 gr. 50 %.

b) Mesure du gonflement.

Soit, par exemple, à étudier le gonflement produit quand on met en contact un morceau de gélatine avec de l'eau distillée : le morceau de gélatine augmente peu à peu de volume et de poids alors que le volume du liquide diminue. Le gonflement peut donc se mesurer de plusieurs façons :

1° On peut mesurer la diminution de volume du liquide après avoir retiré le morceau de gélatine. Mais en opérant ainsi, on ne peut pas tenir compte du volume de liquide qui reste superficiellement fixé à la gélatine.

2° Déterminer le volume du gel par exemple selon la technique de NASSONOV (43).

3° Mesurer l'augmentation du poids du gel. C'est cette

méthode qu'indique OSTWALD (45) et qui a été utilisée par de nombreux auteurs, que nous avons, à notre tour, employée.

Cette technique est facile à mettre en œuvre et se montre, à condition de prendre les précautions nécessaires, d'une précision satisfaisante.

Les conditions à respecter sont notamment les suivantes :

- a) partir d'échantillons, de forme et de poids aussi semblables que possible ;
- b) essuyer soigneusement les morceaux de gel, à la sortie du liquide, avec du papier-filtre doux, de façon à enlever complètement le liquide superficiel, sans entraîner en même temps de gel.

La mesure du gonflement est naturellement exprimée par l'augmentation de poids du gel rapportée à 100 gr. de substance initiale.

En suivant, par cette méthode, le gonflement de la gélatine en fonction du temps, on s'aperçoit, comme nous le montrerons dans le chapitre suivant, que dans les premières heures, le gel absorbe nettement plus de solution que par la suite ; son poids augmente cependant dans les heures suivantes. Nous avons arrêté nos essais à la vingt-quatrième heure ; en effet au delà de ce temps il devient difficile d'essuyer la gélatine sans risquer d'entraîner une partie superficielle de cette substance, hydrolysée à la longue. La durée de vingt-quatre heures est d'ailleurs largement suffisante pour avoir des différences de gonflement bien mesurables.

a) Conditions modifiant le gonflement.

Nous allons étudier successivement, pour la gélatine et la fibrine, les diverses conditions susceptibles de modifier le gonflement.

I. — GÉLATINE.

A. Influence de la concentration de la gelée.

Nous avons d'abord déterminé sous quelle forme la gélatine donne le maximum de gonflement au contact d'une solution. Nous avons essayé trois gelées de gélatine différentes par leur teneur en eau :

- 1^o gélatine en plaque épaisse mise à gonfler à l'état brut ;
- 2^o gelée de gélatine faite d'une partie de gélatine et de trois parties d'eau distillée ;
- 3^o gelée de gélatine faite d'une partie de gélatine et de cinq parties d'eau distillée.

Des fragments de ces gels, de poids sensiblement identiques, de l'ordre de 0,50 gr. ont été placés dans des récipients contenant diverses solutions :

- 1^o de l'eau distillée ;
- 2^o du sérum physiologique ;
- 3^o du sérum physiologique additionné de 1 % de novocaïne ;
- 4^o du sérum physiologique additionné de 1 % de chlorhydrate de cocaïne.

Au bout d'un certain temps (1/2 heure environ) on a vérifié que les morceaux de gélatine n'adhèrent pas aux récipients ; sinon il aurait fallu décoller les gels pour laisser le gonflement s'opérer librement. Nous avons mesuré l'augmentation de poids, d'abord au bout de six heures, puis au bout de douze heures, enfin au bout de vingt-quatre heures.

Voici les résultats obtenus après six heures pour le gonflement des différents gels de gélatine, le gonflement étant exprimé, comme nous l'avons déjà dit, par l'augmentation de poids rapportée à 100 gr. du gel initial.

Gonflement obtenu après 6 heures.

	OH ²	Sérum physiologique à 9/000	Sérum physiologique + 1 % - novoc.	Sérum physiologique + 1 % - cocaïne
Gél. sèche.....	252 %	297 %	322 %	358 %
Gél. au 1/3	229 %	285 %	315 %	321 %
Gél. au 1/5	77 %	74 %	77 %	79 %

Augmentation en poids
pour 100

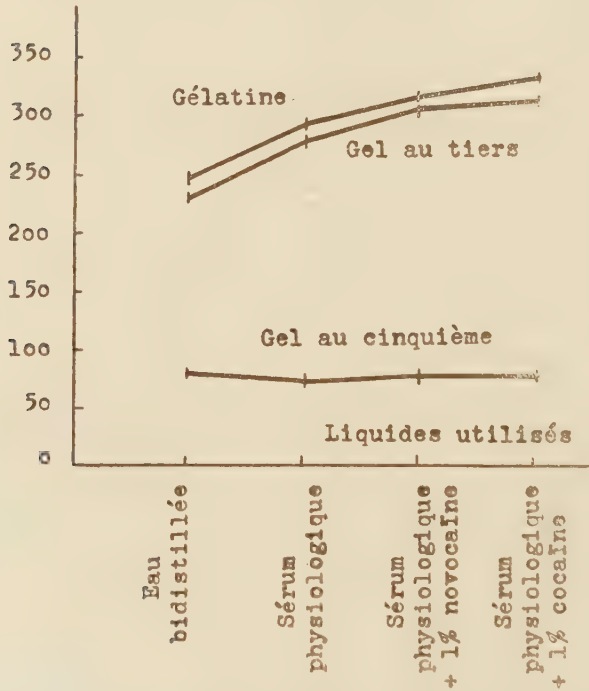


FIG. 1. — Gonflement au bout de 6 heures avec différentes gelées de gélatine.

Les résultats suivants ont été obtenus après vingt-quatre heures :

Gonflement obtenu après 24 heures.

	OH ³	Sérum physiologique à 9/000	Sérum physiologique + 1 % - novoc.	Sérum physiologique + 1 % - cocaïne
Gél. sèche.....	470 %	571 %	629 %	668 %
Gél. au 1/3	347 %	408 %	511 %	543 %
Gél. au 1/5	121 %	139 %	169 %	177 %

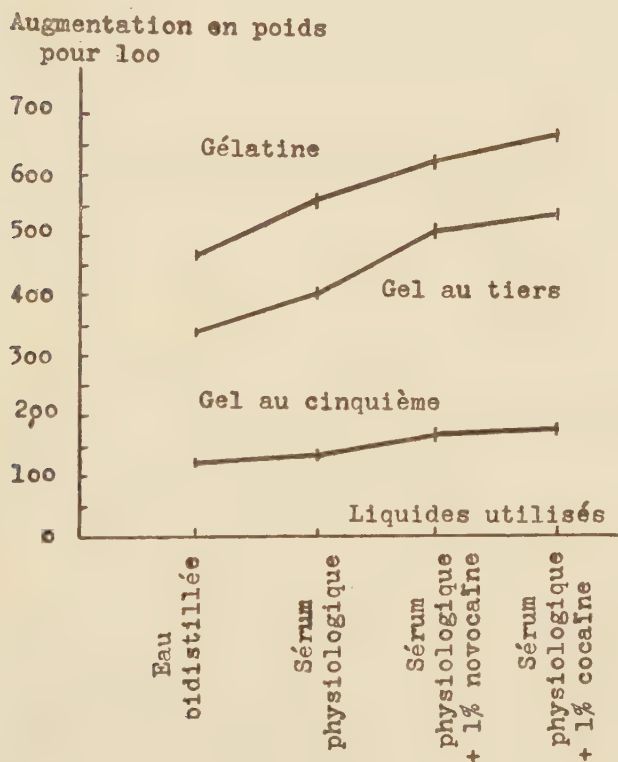


FIG. 2. — Gonflement au bout de 24 heures avec différentes gelées de gélatine.

Il est facile de voir par ces résultats que la gélatine brute donne des gonflements plus forts et des différences plus nettes. Pour nos essais nous utiliserons donc la gélatine brut. De plus un contact de 6 heures n'est pas suffisant. Il faudra laisser se prolonger le contact pendant 24 heures.

B. Influence de la concentration des solutions alcaloïdiques.

Pour étudier le gonflement en fonction de la concentration des solutions anesthésiques locales, nous avons préparé des solutions de chlorhydrate de cocaïne et de novocaïne aux concentrations suivantes :

1/300, 1/60, 1/30, 1/6, 1/4, 1/3, de molécule par litre.

Ces diverses solutions ont toutes été ajustées à pH uniforme : pH 6 pour la novocaïne, pH 5 pour le chlorhydrate de cocaïne.

Tous les essais de gonflement ont été effectués dans les mêmes conditions et l'augmentation de poids a été mesurée après un contact de 24 heures.

Nous donnons les résultats obtenus dans deux expériences.

Solution de novocaïne à pH uniforme 6	M/300	M/60	M/30	M/6	M/4	M/3
Gonflement ...	451 %	509 %	560 %	672 %	728 %	808 %

Solution de chlorhydrate de cocaïne à pH uniforme 5	M/300	M/60	M/30	M/6	M/4	M/3
Gonflement ...	577 %	611 %	651 %	761 %	792 %	810 %

Augmentation en poids
pour 100

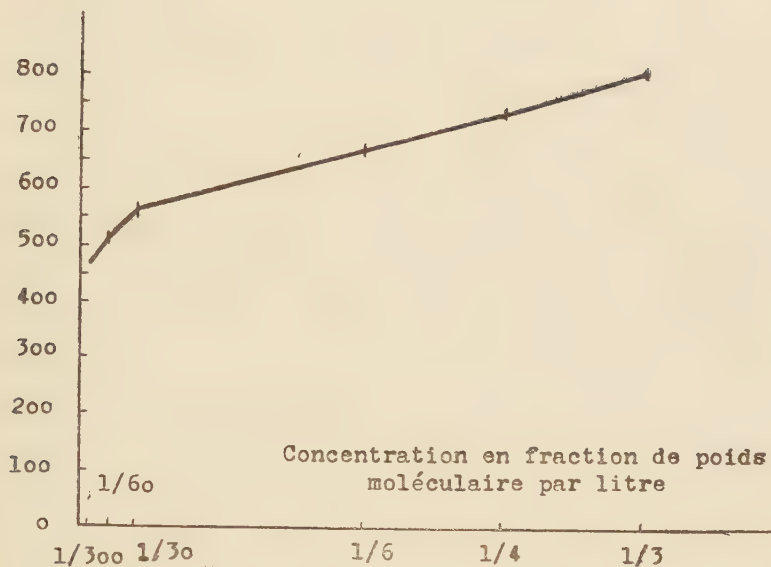


FIG. 3. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans des solutions de novocaïne à différentes concentrations ajustées à pH 6.

Augmentation en poids
pour 100

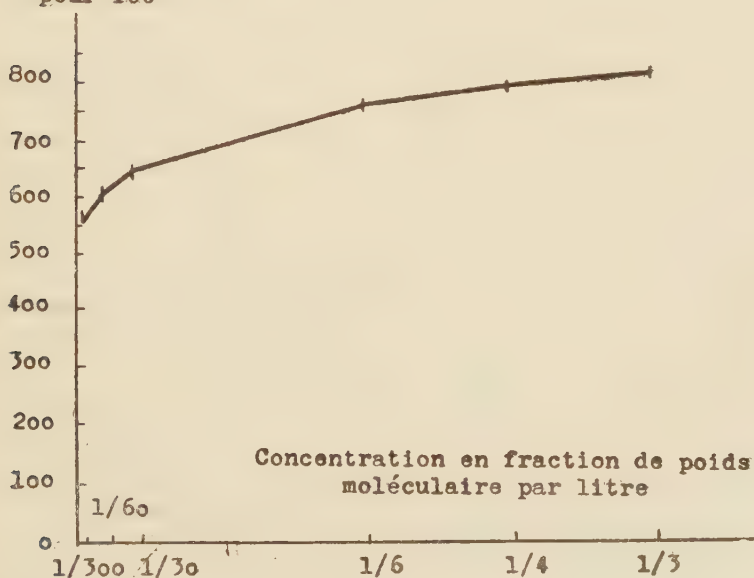


FIG. 4. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans des solutions de chlorhydrate de cocaïne à différentes concentrations, ajustées à pH 5.

On voit ainsi nettement que le gonflement croît en fonction des concentrations.

C. Influence du pH des solutions.

Après avoir étudié le gonflement dans des solutions à pH uniforme et à concentration variable, nous avons étudié le gonflement, à concentration uniforme mais à pH variable.

Rappelons que ce problème a déjà été souvent étudié.

Par exemple, comme nous l'avons vu, Martin FISCHER (12) étudia le gonflement de la gélatine et de la fibrine dans des solutions d'acides divers. Il montra que le gonflement est plus fort en solution acide qu'en eau distillée neutre et constata que l'intensité de ce gonflement varie pour des solutions équimolaires d'acides différents, ce qui lui permit de classer les acides suivant leur plus ou moins grande action sur le gonflement. R. SOMOGYI (62) donna des conclusions analogues aux précédentes.

LOEB (37), au contraire, prétendit que la loi de valence règle le phénomène et affirma que deux acides monovalents ont une action identique, le seul point à considérer dans ce cas étant la variation du pH. Se basant sur le fait que la gélatine est une substance amphotère, il situa le point isoélectrique vers pH 4,7 et il admit que la protéine se combine à l'anion du côté acide et au cation du côté alcalin : c'est par suite de cette combinaison que le pH agit sur le gonflement.

G. REY (58) démontra également l'existence d'un *minimum de gonflement au point isoélectrique*, mais il établit, aussi, que si on laisse le gel longtemps au contact de la solution (plus de quelques heures) les phénomènes se compliquent et varient selon les régions du pH.

ANSELMINO (3) en étudiant l'effet de la concentration en ions H sur la perméabilité au glucose des membranes de gélatine, montra qu'il se produisait à partir du point isoélectrique une augmentation du gonflement par élévation ou diminution de la concentration en ions H . La perméabilité passe donc par un *minimum au point isoélectrique*

mais l'augmentation de la perméabilité par les acides est contre-balancée par l'augmentation du chemin à parcourir par le glucose, du fait de l'épaississement de la membrane sous l'effet du gonflement de la gélatine ; et ce dernier facteur peut être si important qu'au point isoélectrique on peut avoir une perméabilité apparente maxima.

Ce simple rappel montre donc que l'action du pH sur le gonflement n'est pas simple et qu'en présence de certaines substances l'action primordiale peut être plus ou moins masquée par la production d'autres phénomènes.

Nous avons essayé à notre tour de voir qu'elle était l'influence du pH sur le gonflement de la gélatine. Pour ceci, nous avons préparé les solutions suivantes :

- 1° sérum physiologique ;
- 2° sol. de cocaïne aux concentrations de 1/3, 1/10, 1/50, 1/100 de molécule par litre ;
- 3° sol. de novocaïne aux mêmes concentrations.

Ces différentes solutions ont été divisées en 9 parties et ajustées aux pH 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, par addition, soit d'acide chlorhydrique, soit de soude, en utilisant la méthode de détermination du pH de MICHAELIS aux nitrophénols.

Notons que le pH 9 n'a pu être obtenu que pour les solutions au 1/50 et au 1/100 de molécule par litre. Pour les solutions plus concentrées, au-dessus de pH 8,4 la base précipitait.

Nous avons placé, dans chacune de ces solutions, à pH différent, des fragments de gélatine et nous avons mesuré le gonflement au bout de 24 heures. Les résultats obtenus sont groupés dans les tableaux suivants et portés sur les courbes n^{os} 5 et 6.

Gonflement de la gélatine dans un sérum physiologique à différents pH.

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	329	320	324	304	287	290	301	295	305

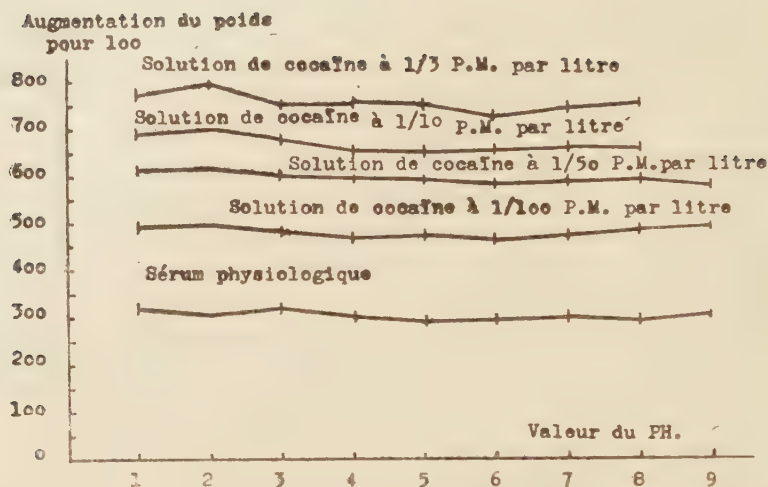


FIG. 5. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans différentes solutions de chlorhydrate de cocaïne à divers pH.

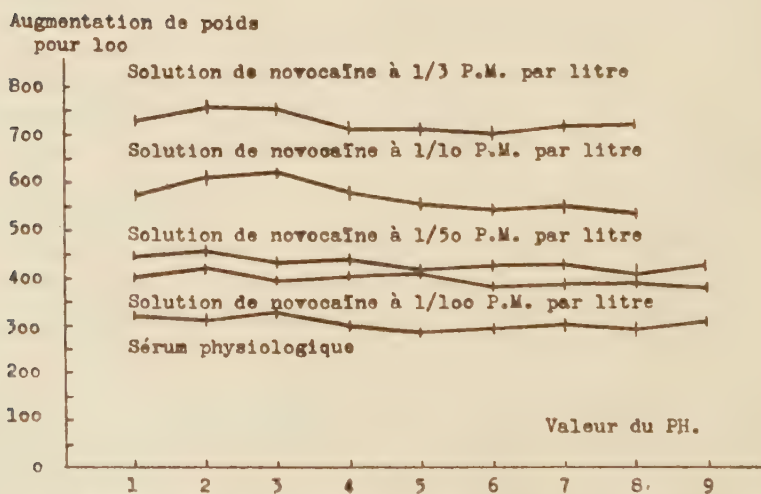


FIG. 6. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans différentes solutions de novocaïne à divers pH.

*Gonflement de la gélatine dans une solution de cocaïne
à 1/3 de molécule par litre à différents pH.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	
Gonflement.....	787	802	759	761	756	735	745	750	

*Gonflement de la gélatine dans une solution de cocaïne
à 1/10 de molécule par litre à différents pH.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	
Gonflement.....	697	700	689	670	657	659	665	668	

*Gonflement de la gélatine dans une solution de cocaïne
à 1/50 de molécule par litre à différents pH.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	626	628	614	602	595	579	594	596	577

*Gonflement de la gélatine dans une solution de cocaïne
à 1/100 de molécule par litre à différents pH.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	498	504	490	472	480	468	472	479	492

*Gonflement de la gélatine dans une solution de novocaïne
à 1/3 de molécule par litre à différents pH.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	
Gonflement.....	742	768	763	723	722	711	725	723	

*Gonflement de la gélatine dans une solution de novocaïne
à 1/10 de molécule par litre à différents pH.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	580	610	627	588	565	550	561	549	—

*Gonflement de la gélatine dans une solution de novocaïne
à 1/50 de molécule par litre à différents pH.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	450	461	440	441	415	422	429	414	427

*Gonflement de la gélatine dans une solution de novocaïne
à 1/100 de molécule par litre à différents pH.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	
Gonflement.....	404	419	401	410	412	390	391	395	390

L'examen de ces tableaux et de ces courbes montre que, si pour le gonflement en présence du sérum physiologique, le minimum de gonflement est à pH 5, ce minimum est loin de coïncider strictement avec ce point pour les gonflements mesurés en présence des solutions anesthésiques. Pour les solutions de cocaïne il semble plutôt figurer à pH 6 et pour celles de novocaïne il semble y avoir deux minima, l'un vers pH 5 ou pH 6, l'autre vers pH 8.

Du reste, il faut bien reconnaître que les différences sont relativement faibles, et que dans les conditions de nos essais (gélatine non absolument privée de sels, non réglée au point isoélectrique), l'influence du pH est secondaire.

Quoi qu'il en soit, il apparaissait que les fragments de gélatine ayant gonflé aux pH 1, 2 et 3 ne présentaient pas le même aspect que les autres. La gélatine de ces fragments donnait beaucoup plus l'aspect d'une gelée molle que d'une gelée ferme. De plus, en essuyant les fragments à ces pH, on obtenait très difficilement un séchage satisfaisant et des traces du gel restaient adhérentes au papier. Toutes ces constatations faisaient penser à l'apparition, aux pH 1, 2 et 3 d'une modification profonde de la gélatine.

Mise en évidence d'une destruction par hydrolyse de la gélatine par acidification aux pH 1, 2, 3.

Pour prouver cette modification, nous avons employé le procédé suivant : nous avons préparé une solution de gélatine telle qu'au refroidissement elle reste en gelée très légère et presque liquide. Nous avons divisé cette solution en 9 parties égales dont nous avons rempli 9 cristallisoirs ; chacune de ces solutions a été ajustée à un pH différent soit avec de l'acide chlorhydrique, soit avec de la soude. Nous avons ainsi 9 cristallisoirs dans lesquels les gelées de gélatine étaient respectivement aux pH 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9. Les cristallisoirs ont été recouverts d'un papier spécial de parchemin pour dialyse et mis chacun à dialyser pendant vingt-quatre heures contre de l'eau distillée placée dans un autre cristallisoir. Au bout de vingt-quatre heures tous les

dialysats ont été concentrés et réduits à quelques centimètres cubes : puis dans chacun nous avons effectué un dosage d'azote par la méthode de KJELDAHL. L'ammoniaque dégagée en fin de dosage était recueillie dans de l'acide sulfurique titré ; après complet dégagement celui-ci était titré en retour. Voici les résultats obtenus : pour le dialysat obtenu à pH 1 l'ammoniaque dégagée correspondait à 1 cm^3 8 d'acide sulfurique N/10, à pH 2 : 1 cm^3 4, à pH 3 : 0 cm^3 6. Pour les valeurs du pH situées en 4 et 9 le chiffre obtenu a toujours été voisin de 0,4, compris entre 0,35 et 0,45. Ces résultats prouvent donc bien qu'en milieu très acide, la gélatine subit une modification importante. Il faudra donc bien se garder de tirer des conclusions des modifications de gonflement de la gélatine produits aux pH 1, 2 et 3.

D. Influence de la température.

Etudiant la perméabilité du protoplasma vivant, à différentes températures, van RYSELBERGHE (60) a observé que les cellules végétales se colorent plus fortement sous l'influence du bleu de méthylène lorsque la température s'élève. De même M. V. HOMES (22) a montré que la pénétration du bleu de méthylène dans les algues n'est pas affectée par la lumière, mais par contre la vitesse de pénétration et le pouvoir d'accumulation augmentent avec la température. La température exerce donc une influence nette sur la perméabilité. Il était par suite nécessaire de chercher son action sur le gonflement.

Nous avons donc effectué l'essai suivant : dans de l'eau distillée d'une part et dans des solutions de novocaïne à diverses concentrations d'autre part, nous avons mesuré le gonflement de fragments de gélatine, en maintenant les solutions gonflantes à des températures déterminées.

Malheureusement, avec la gélatine, notre échelle de température est particulièrement réduite puisque déjà à 34° la gélatine se dissout partiellement.

Nos essais ont donc été limités aux températures suivantes :

- 2° Température de la glacière ;
- 12° Température d'une eau courante ;
- 21° Température du Laboratoire.

Les résultats obtenus sont exprimés dans les tableaux suivants :

Gonflement de la gélatine dans de l'eau distillée à différentes températures.

Température.....	2°	12°	21°
Gonflement	421 %	445 %	460 %

Gonflement de la gélatine dans une solution de novocaïne à 1/3 de molécule par litre à différentes températures.

Température.....	2°	12°	21°
Gonflement	717 %	738 %	751 %

Gonflement de la gélatine dans une solution de novocaïne à 1/10 de molécule par litre à différentes températures.

Température.....	2°	12°	21°
Gonflement	594 %	609 %	627 %

L'examen de ces tableaux montre clairement que pour la gélatine le gonflement croît avec la température, mais de façon relativement petite tout au moins dans les limites réduites où nous avons été obligés d'opérer.

II. — FIBRINE.

A. Influence de la concentration des solutions alcaloïdiques.

Les mêmes essais qu'avec la gélatine, aux mêmes concentrations ont été faits avec la fibrine, les résultats sont rapportés dans les tableaux suivants et exprimés sur les courbes nos 7 et 8.

Augmentation du poids
pour 100

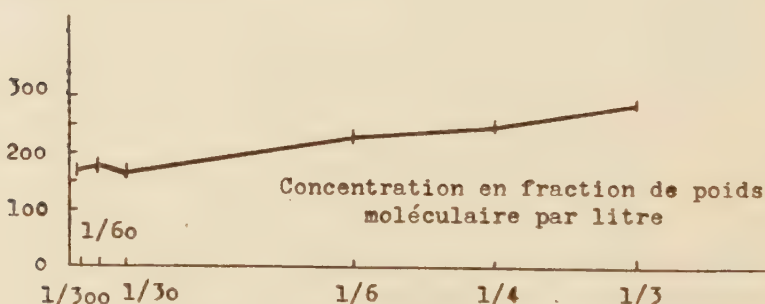


FIG. 7. — Gonflement de la fibrine en 24 heures dans des solutions de novocaïne à différentes concentrations ajustées à pH 6.

Augmentation de poids
pour 100

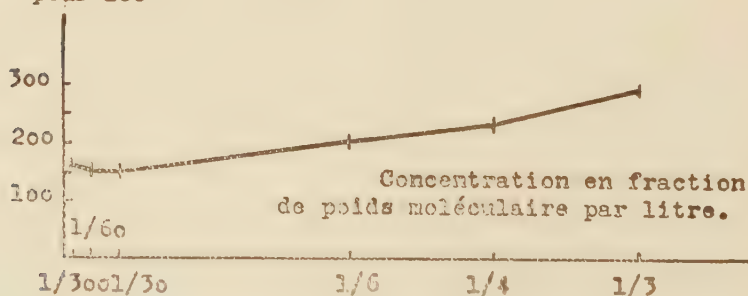


FIG. 8. — Gonflement de la fibrine en 24 heures dans des solutions de chlorhydrate de cocaïne à différentes concentrations, ajustées à pH 5.

Sol. novocaïne par litre pH uniforme 6	1/300	1/60	1/30	1/6	1/4	1/3
Gonflement ...	170 %	178 %	175 %	242 %	257 %	294 %

Sol. chte de cocaïne par litre pH uniforme 5	1/300	1/60	1/30	1/6	1/4	1/3
Gonflement ...	161 %	155 %	151 %	202 %	241 %	301 %

Par l'examen de ces tableaux et de ces courbes, nous retrouvons avec la fibrine la même conclusion qu'avec la gélatine : à partir d'une certaine concentration le gonflement croît en fonction de la concentration.

B. Influence du pH.

Nous avons effectué les mêmes opérations sur la fibrine en nous limitant aux concentrations extrêmes de 1/3 et de 1/100 de molécule par litre. Les résultats sont exprimés sur les tableaux suivants et dans les courbes n^{os} 9 et 10.

Gonflement de la fibrine dans du sérum physiologique à pH variable.

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	159	156	144	155	145	151	146	140	147

Gonflement de la fibrine dans une solution de novocaïne à 1/3 de molécule par litre et à pH variable.

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	
Gonflement.....	293	302	305	285	281	290	283	273	

Augmentation du poids
pour 100

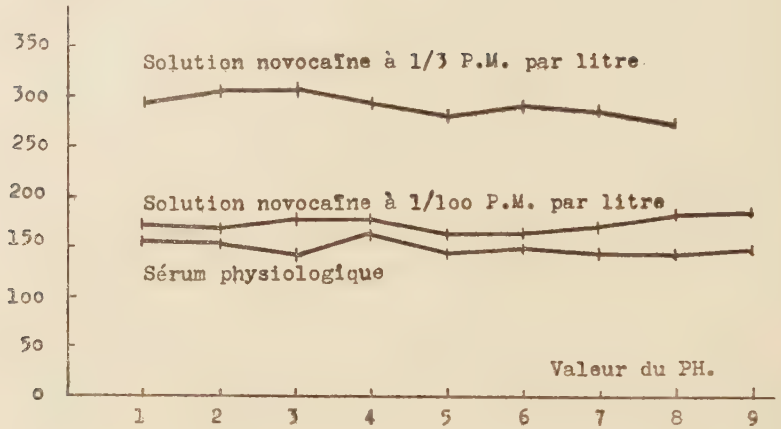


FIG. 9. — Gonflement de la fibrine en 24 heures dans différentes solutions de novocaïne, à divers pH.

Augmentation du poids
pour 100

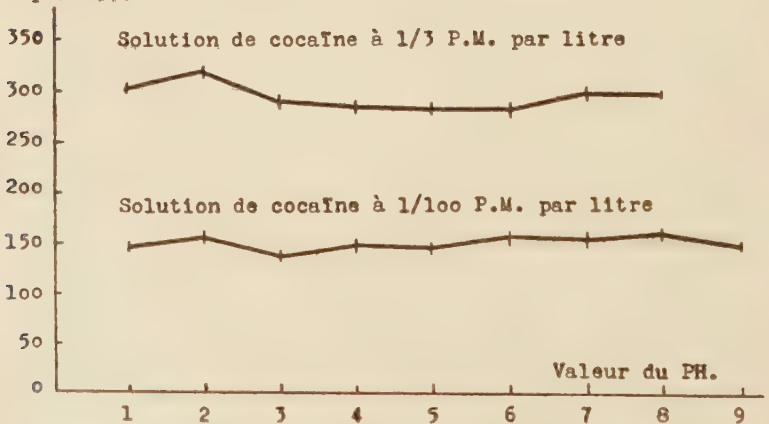


FIG. 10. — Gonflement de la fibrine en 24 heures dans différentes solutions de chlorhydrate de cocaïne à divers pH.

*Gonflement de la fibrine dans une solution de novocaïne
à 1/100 de molécule par litre et à pH variable.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	174	165	174	178	164	167	170	180	182

*Gonflement de la fibrine dans une solution de cocaïne
à 1/3 de molécule par litre et à pH variable.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	
Gonflement.....	301	316	287	280	281	280	295	289	

*Gonflement de la fibrine dans une solution de cocaïne
à 1/100 de molécule par litre à pH variable.*

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	143	155	135	146	141	150	150	157	146

Nous constatons ainsi que le pH influence, là aussi, relativement peu le gonflement et que deux points minima semblent apparaître mais irrégulièrement l'un vers pH 5-6, l'autre vers pH 8.

C. Influence de la température.

Des expériences faites dans les mêmes conditions qu'avec la gélatine n'ont pas donné de résultats appréciables : les différences obtenues même en poussant la température à 37° sont faibles et inconstantes et nous ne pouvons en tenir compte.

CONCLUSION

Dans ce deuxième chapitre, nous avons tout d'abord étudié le gonflement en lui-même, puis les principales causes extérieures qui le modifient : concentration de la gelée, concentration des solutions alcaloïdiques, influence du pH, influence de la température. Nous avons montré que le gonflement augmente en fonction de la concentration des solutions et en fonction de la température. L'étude du gonflement en fonction du pH nous a montré, pour la gélatine, qu'il y a peu de modifications et que ces modifications sont peu régulières. Nous pouvons cependant admettre que les minima sont situés d'une part aux pH 5-6 et d'autre part aux pH 8. Une étude particulière des modifications du gel aux pH 1, 2, 3 a montré que dans ces zones acides il est délicat de tirer des conclusions en raison de la destruction par hydrolyse acide de la gélatine.

Pour la fibrine ces modifications aux pH acides ne se retrouvent pas, les écarts de gonflement en fonction du pH, sont, là encore, relativement petits et, s'il existe des minima de gonflement, ils se situent également vers pH 5,6 et pH 8.

Quoi qu'il en soit, il résulte de ces expériences que, dans l'étude comparative des gonflements des gels dans des solutions de différents anesthésiques, étude qui fera l'objet du chapitre suivant, il faudra toujours effectuer dans les mêmes conditions une série complète d'essais.

Nous verrons plus loin que tous les essais constituant un groupe ont été effectués en même temps, au même endroit et avec les mêmes matières, de telle sorte que soient éliminées la plus grande partie des erreurs dues à l'influence des conditions extérieures.

CHAPITRE III

Influence de l'acide combiné au para-amino benzoyl-diéthylaminoéthanol sur le gonflement des gels divers.

Dans le deuxième chapitre, nous avons étudié les principaux facteurs capables de modifier le gonflement de certains gels dans les solutions de sels anesthésiques. Nous avons ainsi montré l'action de la concentration en eau du gel, de la concentration des solutions gonflantes, de leur pH et de leur température. Nous avons conclu que pour réduire au minimum l'influence de ces différents facteurs, il fallait toujours opérer, pour une série d'essais, dans les mêmes conditions.

Nous abordons maintenant le point essentiel de notre travail, c'est-à-dire l'étude comparative du gonflement des gels dans des solutions des différents sels d'une même base anesthésique en ayant soin d'opérer toujours avec des solutions équivalentes en base.

Comme nous l'avons vu plus haut, HOFMEISTER (21) a étudié le gonflement de la gélatine en présence de différents sels alcalins ; il constata une différence d'imbibition suivant l'anion considéré et établit que les sels s'ordonnent d'après une activité décroissante dans l'ordre suivant : sulfocyanure, iodure > chlorate > nitrate > chlorure > acétate > sulfate > citrate et tartrate. Von KUTHY (33) établit lui aussi une série relative au gonflement de la gélatine sous l'influence des sels de sodium : d'après lui on obtient une

série qui s'ordonne ainsi : citrate < tartrate < sulfate < acétate < formiate < propionate < butyrate < valérianate < chlorure < nitrite < capronate < benzosulfonate < nitrate < cinnamylate < phénylacétate < benzoate < phénylpropionate.

Pour nous, nous avons mis en expérience différents sels de para-amino benzoyl-diéthylaminoéthanol, sels alcaloïdiques déjà étudiés, en ce qui concerne leur activité pharmacodynamique, par J. RÉGNIER et ses collaborateurs.

**a) Gonflement de gels divers, inertes ou vivants,
dans des solutions équivalentes
en base de différents sels
de para-amino benzoyl-diéthylaminoéthanol.**

Les sels de para-amino benzoyl-diéthylaminoéthanol utilisés au cours de nos essais comparatifs ont été les suivants :

Chlorhydrate,
Isobutyrate,
Salicylate,
Campholate,
Sébacate,
Benzoate,
Phénylpropionate,
Citrate.

Tous ces sels sont parfaitement cristallisés et définis : ce sont des sels neutres, sauf le citrate. Les cristaux de ce dernier sel ont une réaction acide. Ils correspondent au citrate monoacide et dibasique. Tous ces sels se présentent sans eau de cristallisation.

Nous avons préparé dans l'eau bi-distillée des solutions de ces différents sels à des concentrations de 1/6 et de 1/3 de molécule base par litre. A cette dernière concentration, nous avons été obligé de chauffer plusieurs de ces sels pour obtenir une dissolution complète ; pour le sébacate, nous

avons même observé une légère recristallisation après refroidissement. De plus, sous l'influence de la chaleur, certains sels ont pris une coloration jaune, cette coloration est particulièrement foncée pour le salicylate, elle indique certainement une destruction au moins partielle du sel.

Ces inconvénients ne se retrouvent pas à la concentration de 1/6 de molécule par litre. C'est donc surtout aux résultats obtenus à cette concentration qu'il faut attacher de l'importance.

Il est également à noter que, même avec des solutions moins concentrées, l'isobutyrate ne donne pas une solution absolument homogène : il semble y avoir une espèce de couche huileuse sur le liquide, couche qui ne se constate pas avec les autres sels.

I. — RÉSULTATS OBTENUS AVEC LA GÉLATINE.

A. Degré du gonflement.

α) La mesure du gonflement sur gélatine a été faite de la façon indiquée dans le deuxième chapitre : augmentation de poids pour cent de la substance initiale, température ordinaire du laboratoire 16 à 20°, mesure au bout de vingt-quatre heures, mise en expérience de morceaux sensiblement identiques du même bloc de gélatine.

Les résultats obtenus dans ces conditions sont groupés dans les tableaux suivants et portés sur les courbes n° 11 et 12 :

*Gonflement, en 24 heures, de la gélatine
dans des solutions de sels de « novocaïne » à 1/6 de molécule de base par litre.*

	Eau bidistillée	Isobuty- rate	Citrate	Campho- late	Salicy- late	Chlorhy- drate	Sebacate	Bezonate	Phényl propionate
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	385	396	419	448	520	546	553	612	635

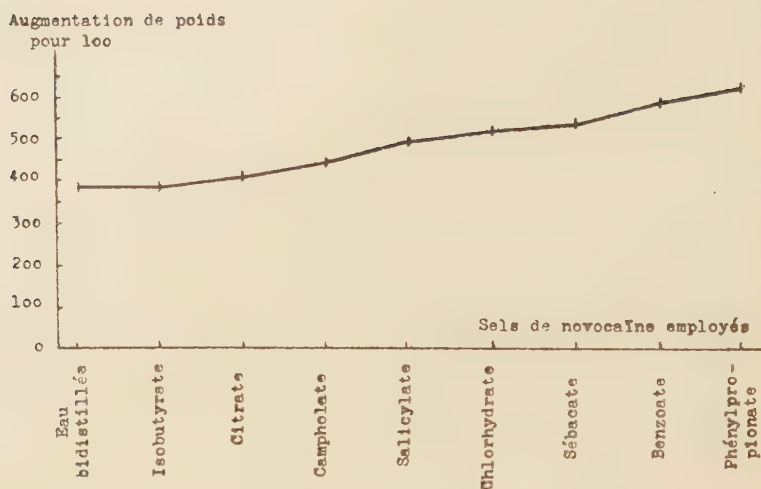


FIG. 11. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans des solutions des divers sels de novocaïne à concentration uniforme de $1/6$ de molécule de base par litre.

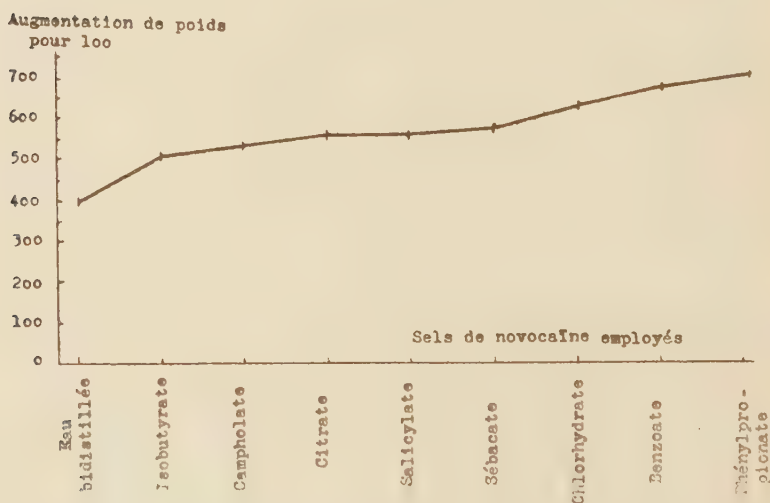


FIG. 12. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans des solutions des divers sels de novocaïne à concentration uniforme d'un $1/3$ de molécule de base par litre.

*Gonflement, en 24 heures, de la gélatine
dans des solutions de sels de « novocaïne » à 1/3 de molécule de base par litre.*

	Eau bidistillée	Isobuty- rate	Campho- late	Citrate	Salicy- late	Sebacate	Chlorhy- drate	Benzoate	Phényl propionate
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement. . . .	388	516	539	546	560	577	642	689	715

Dans ce premier essai de gonflement comparatif, les solutions n'étaient pas ajustées à un pH uniforme et ceci pour deux raisons : d'une part, pour ne pas faire intervenir, par addition d'acides, des modifications de tension superficielle ainsi qu'il résulte des observations de RÉGNIER et DAVID (50), d'autre part, parce que, comme nous l'avons montré plus haut, entre les pH 4, 6 et 7 qui caractérisent les solutions M/6 utilisées, les différences de gonflement de notre gélatine sont relativement faibles.

Dans le tableau suivant, sont présentés les différents pH des solutions M/6 :

Sol. de salicylate	Sol. de phényl propionate	Sol. de benzoate	Sol. de sebacate	Sol. de chlorhy- drate	Sol. de citrate	Sol. de campho- late
pH 5,9	pH 6,8	pH 6,1	pH 6,8	pH 5,4	pH 4,6	pH 7

β) Pour compléter ces premiers essais il a donc paru nécessaire de faire un autre essai avec des solutions M/6 réglées à pH uniforme 5,4 par addition des acides correspondants ou de soude (citrate). Les résultats ainsi obtenus sont les suivants et sont exprimés sur la courbe n° 13 :

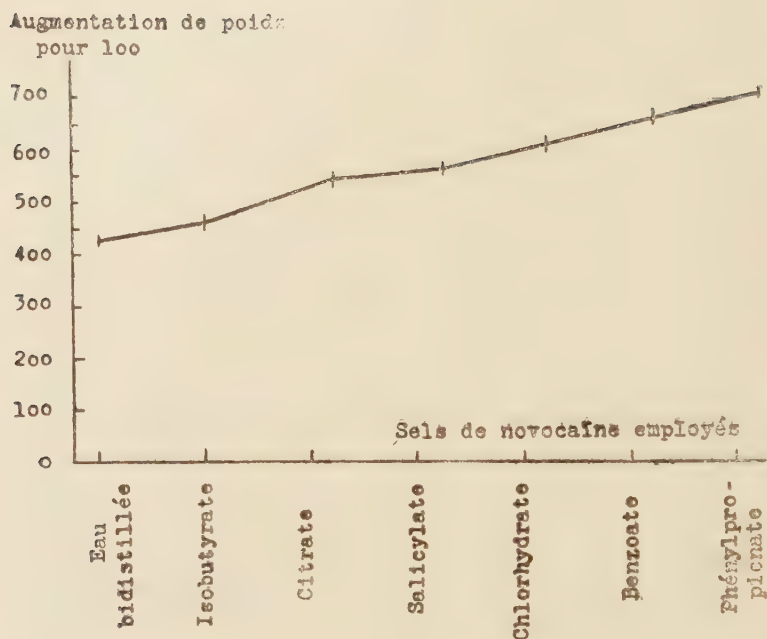


FIG. 13. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans des solutions des divers sels de novocaïne à concentration uniforme de 1/6 de molécule de base par litre et à pH uniforme 5,4.

Gonflement, en 24 heures, de la gélatine dans des solutions de sels de « novocaïne » à 1/6 de molécule de base par litre, à pH uniforme 5,4.

	Eau bidistillée	Isobutyrate	Citrate	Salicylate	Chlorhydrate	Benzoate	Phénylpropionate
	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement ..	425	452	547	558	608	656	710

Nous constatons que pour les trois sortes d'essais ainsi faits l'ordre de gonflement est le même. Comme nous l'avions prévu le pH intervient donc peu.

γ) *Gonflement de la gélatine dans des solutions des divers*

anesthésiques après stérilisation. — Les différents sels de « novocaïne » étant destinés à l'anesthésie locale et en conséquence employés en solutions stérilisées, il était intéressant de voir si le gonflement subissait des modifications après stérilisation.

Avec les concentrations de $1/3$ et de $1/6$ de molécule par litre de plusieurs sels employés, nous avons constaté, après stérilisation à l'autoclave à 110° pendant vingt minutes, une séparation assez nette en deux couches. Aussi avons-nous préféré opérer avec des solutions au $1/10$ de molécule qui, après stérilisation, sont restées parfaitement homogènes et à peine colorées, sauf toutefois la solution de campholate qui est devenue laiteuse et trouble. Le titre de M/10 correspond à peu près à celui des solutions employées pour l'anesthésie.

Les résultats obtenus, avec ces solutions M/10, au bout de vingt-quatre heures, après refroidissement de la solution stérile, sont groupés dans les tableaux suivants et portés sur les courbes N^o 14 et 15.

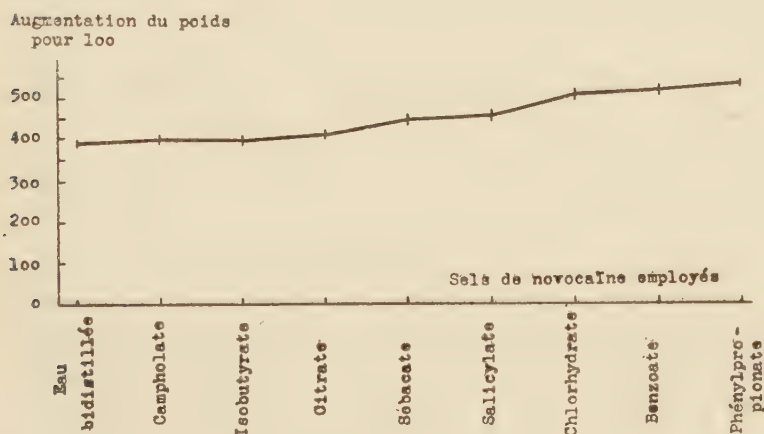


FIG. 14. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans des solutions de divers sels de novocaïne à concentration de $1/10$ de molécule de base par litre, après stérilisation.

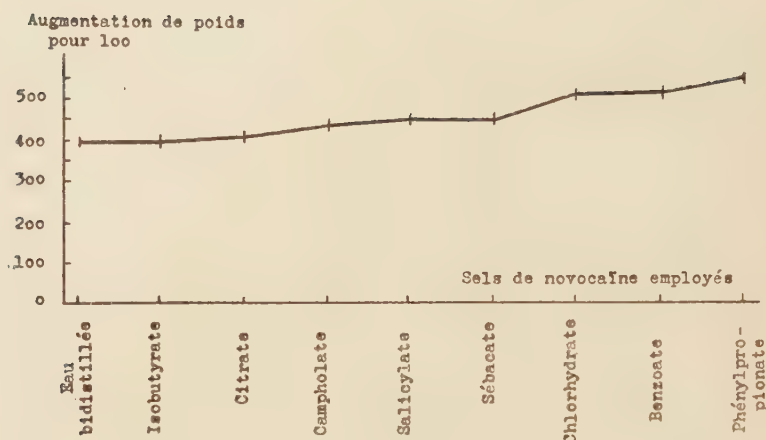


FIG. 15. — Gonflement de la gélatine en 24 heures dans des solutions de divers sels de novocaïne à concentration de 1/10 de molécule de base par litre, avant stérilisation.

Gonflement de la gélatine avec des solutions M/10 en base, au bout de 24 heures, avant et après stérilisation à l'autoclave de ces solutions.

		Eau bidistillée	Isobutyrate	Citrate	Campholate	Salicylate	Sébacate	Chlorhydrate	Benzoate	Phénylpropionate
Gonflement	Avant stérilis.	% 398	% 400	% 405	% 434	% 452	% 461	% 515	% 527	% 564
	Après stérilis.	390	402	410	399	455	448	510	530	541

Il est facile de voir par l'examen de ce tableau que l'ordre de gonflement est sensiblement le même dans les deux cas. Notons, cependant, en regard du déplacement du campholate, le fait que la solution de ce sel ne supporte pas la stérilisation.

B. Vitesse de gonflement.

Pour terminer cette étude du gonflement de la gélatine, nous avons mesuré la vitesse de gonflement d'heure en

heure dans les neuf premières heures, puis à la vingt-quatrième. Pour ceci nous avons utilisé des solutions M/6 de phénylpropionate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol (gonflement relativement fort) de chlorhydrate (gonflement moyen) de salicylate (gonflement relativement faible). Nous avons de plus opéré comparativement à l'eau distillée. Les mesures du gonflement ont été effectuées d'heure en heure. Si l'on considère à part la première heure, où le gonflement est plus élevé que dans les heures suivantes, nous pouvons dire que le poids de la gélatine augmente régulièrement.

Les résultats sont exprimés dans le tableau suivant et portés sur la courbe n° 16.

	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	7 h.	8 h.	9 h.	24 h.
Gonflement dans l'eau bi-distillée	% 86	% 118	% 137	% 166	% 195	% 211	% 245	% 277	% 316	% 390
Gonflement dans la solution de salicylate	95	129	165	203	242	265	302	330	370	501
Gonflement dans la solution de chlorhydrate ...	95	134	179	230	258	281	326	371	392	549
Gonflement dans la solution de phénylpropionate	107	142	201	255	306	342	375	427	456	658

II. — RÉSULTATS OBTENUS AVEC LA FIBRINE.

Nous avons opéré, pour la fibrine, avec des solutions de différents sels de « novocaïne » à la concentration de 1/3 de molécule par litre, malgré les inconvénients signalés plus haut. En effet à des concentrations plus faibles les écarts de gonflement sont trop petits.

Augmentation du poids
pour 100

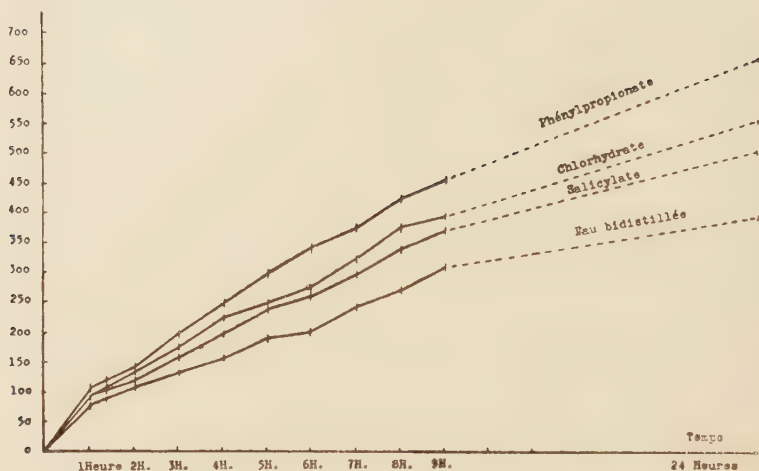


FIG. 16. — Vitesse de gonflement de la gélatine dans des solutions de divers sels de novocaïne à la concentration de 1/6 de molécule de base par litre et dans l'eau bidistillée.

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau suivant et portés sur la courbe n° 17.

Augmentation de poids
pour 100

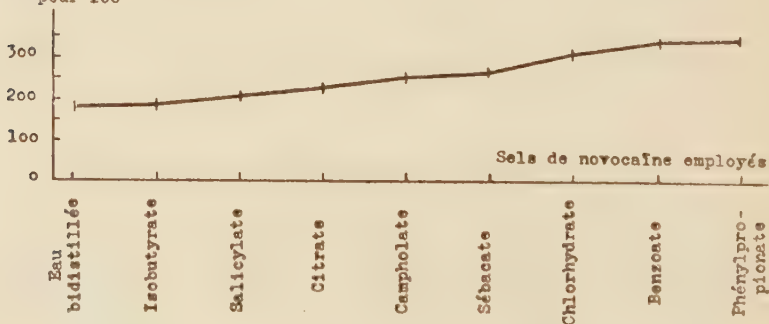


FIG. 17. — Gonflement de la fibrine dans des solutions de divers sels de novocaïne à la concentration de 1/3 de molécule de base par litre en 24 heures.

Gonflement en 24 heures de la fibrine dans des solutions de novocaïne à 1/3 de molécule de base par litre.

	Eau bidistillée	Isobuty- rate	Salicylate	Citrate	Campho- late	Sébacate	Chlorhy- drate	Benzoate	Phényl- propionate
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	186	197	215	226	268	277	317	341	342

On constate ainsi que l'ordre est sensiblement le même que sur la gélatine.

III. — RÉSULTATS OBTENUS AVEC DES BOYAUX.

Nous avons tout d'abord pensé à étudier le gonflement de catguts. Mais soit à cause de la finesse de ces catguts, soit à cause de la préparation subie, les différences de gonflement sont tout à fait irrégulières d'un essai à l'autre. Nous nous sommes procuré par la suite des boyaux pour raquettes de tennis, à l'état brut, car un premier essai avec des cordes vernies avait été infructueux. Nous avons donc mesuré le gonflement après immersion de morceaux de cordes sensiblement identiques, au bout de vingt-quatre heures, dans des solutions des divers sels de novocaïne à la concentration de 1/6 de molécule par litre.

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau suivant et portés sur la courbe n° 18.

Gonflement en 24 heures de boyaux dans des solutions de sels de novocaïne à 1/6 de molécule de base par litre.

	Eau bidistillée	Sébacate	Campho- late	Citrate	Isobuty- rate	Salicylate	Chlorhy- drate	Benzoate	Phényl- propionate
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.....	112	117	122	127	132	138	150	159	165

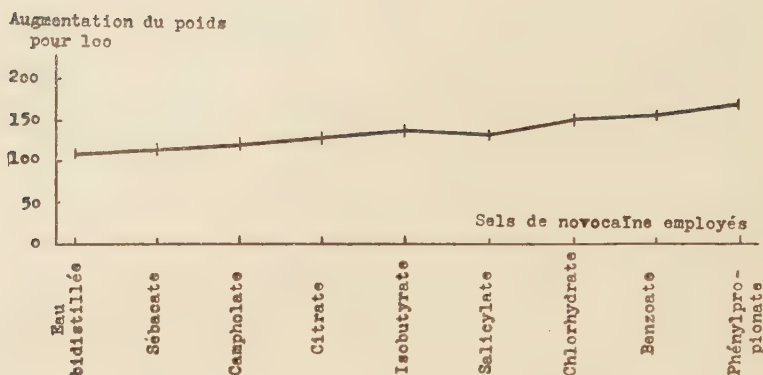


FIG. 18. — Gonflement de boyaux dans des solutions de divers sels de novocaïne à la concentration du 1/6 de molécule de base, par litre, en 24 heures.

Nous constatons donc, tout au moins pour les sels provoquant un faible gonflement, un ordre un peu différent de celui obtenu jusqu'ici.

IV. — RÉSULTATS OBTENUS AVEC LES NERFS.

L'étude du gonflement du tissu nerveux a fait l'objet de plusieurs travaux dont nous rappellerons quelques-uns. En 1922 FISCHER et HOOKER (14) constatèrent que des cerveaux de lapins s'imbibent plus fortement dans des solutions d'acide dilué, que dans l'eau distillée, mais que cette imbibition diminue par addition d'électrolytes et que des solutions moléculaires de différents sels agissent différemment.

WESSEBERGE (65), en 1918, apporta des conclusions analogues. S. KOMAROV (26) constata en 1932 que le gonflement des nerfs de grenouille plongés dans différentes solutions varie avec les constituants de ces solutions.

α) Nous avons donc pensé à examiner le gonflement des nerfs de grenouille dans des solutions équivalentes en base de nos différents sels. Pour cela nous avons isolé le sciatique selon la méthode classique depuis l'articulation du genou jusqu'aux racines médulaires, de façon à avoir à peu

près, pour des grenouilles ordinaires, des longueurs voisines de 4 cm. Nous avons pesé des groupes de trois nerfs aussitôt après dissection et nous avons introduit chaque groupe dans les solutions de nos sels. Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau suivant :

Gonflement du nerf dans des solutions de sels de « novocaïne » à 1/6 de molécule de base par litre, au bout de 24 heures, sans ajustement du pH.

	Eau bidistillée	Salicylate	Campho- late	Citrate	Sébacate	Chlorhy- drate	Isobuty- rate	Phényl- propionate	Benzoate
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement.	43	42	42	45	46	50	59	64	70

Dans cet essai les solutions des différents sels n'étaient pas ajustées à un pH donné.

β) Pour compléter ce premier essai, nous avons donc effectué un autre essai avec des solutions ajustées à pH 5,4. Cette fois les résultats obtenus sont assez différents des précédents, tant pour ce qui est de l'ordre, que pour ce qui est des degrés de gonflement.

Ces résultats sont portés sur le tableau suivant :

Gonflement du nerf dans des solutions de sels de « novocaïne » à 1/6 de molécule par litre au bout de 24 heures, après ajustement à pH uniforme 5,4.

	Eau bi- distillée	Citrate	Isobuty- rate	Salicy- late	Chlorhy- drate	Phényl propio- nate	Ben- zoate
Gonflement. . .	48 %	52 %	64 %	71 %	78 %	88 %	93 %

Quoi qu'il en soit nous voyons à l'examen des deux tableaux ci-dessus que le nerf gonfle peu dans ces diverses solutions et que, pour certaines d'entre elles, il gonfle comme dans l'eau distillée et parfois même un peu moins.

Nous aurions voulu étudier le gonflement du nerf en fonction du temps. Malheureusement, les nerfs de grenouille se prêtent peu aux manipulations. Un séchage régulier est difficile à obtenir, et des erreurs importantes peuvent être commises, malgré toutes les précautions, en raison des poids très réduits.

V. — RÉSULTATS OBTENUS AVEC LE MUSCLE.

De nombreux travaux ont eu pour objet d'étudier le gonflement du muscle : dès 1863, NASSE (42) constata des variations de gonflement du muscle dans diverses solutions. En 1898, LOEB (38) constata que le muscle ne change pas de poids dans une solution de chlorure de sodium à 7 ‰ et même que le gonflement diminue avec la concentration. HÖBER (19), en 1926, apporta des résultats analogues. FISCHER (13) admit que l'augmentation de poids parfois produite est due à l'acide lactique provenant d'une lésion de muscle. MOORE (41) critiqua cette conception et montra qu'un muscle auquel on ajoute de l'acide lactique bien loin de se gonfler, présente un ratatinement et qu'on doit en ajouter de grandes quantités pour produire un gonflement. FLECHTER (15) montra qu'un gastrocnémien de grenouille plongé dans l'eau ou dans une solution hypotonique présente un maximum d'imbibition. WESSEBERGE (65) observa des différences de gonflement du muscle dans des solutions équivalentes de chlorures de sodium, de potassium, de calcium.

Comme nous l'avons vu dans le deuxième chapitre, la préparation du muscle de grenouille s'effectue de la façon suivante : pour éviter toute fatigue du muscle, on tient la grenouille quelque temps au repos à la température du laboratoire ; on lui sectionne la tête et les deux cuisses, on isole les gastrocnémiens et on les sèche rapidement sur papier filtre.

Pour les mesures du gonflement nous avons utilisé la technique préconisée par J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER (56) :

pesée du muscle dès son prélèvement, immersion complète dans 25 cm³ de liquide à étudier, pesée à nouveau à des temps d'action définis après séchage rapide de la préparation ; immersion à nouveau immédiate du muscle après la pesée. J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER ayant remarqué que les erreurs sont toujours plus grandes si l'on compare entre eux les gonflements de gastrocnémiens d'animaux différents, nous avons toujours opéré par comparaison sur les muscles du même animal.

Comme l'ont montré les auteurs cités plus haut, il est possible d'exprimer quantitativement, sans tenir compte de la durée de l'expérience, l'action qu'exerce un anesthésique local sur l'imbibition du muscle strié. En effet nous savons d'après les recherches de FLECHTER (15), LAUGIER et BÉ-NARD (36), WESSEBERGE (65) VIOLLE et DUFOURT (64), DASTUGUE (8), que le muscle plongé dans l'eau distillée subit, dans une première phase, une imbibition traduite par une augmentation de poids, puis, dans une seconde phase, une désimbibition relative, traduite par une tendance du muscle à revenir à son poids initial. J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER (56) ont montré que le même phénomène se produit dans des solutions aqueuses d'anesthésiques locaux et que la régularité de variation des gonflements maxima en fonction des concentrations permet de ne plus tenir compte du facteur temps.

Ils ont aussi constaté que l'imbibition est d'autant plus faible que la concentration en anesthésique est plus forte et ils ont pu classer par cette méthode les chlorhydrates de diverses bases anesthésiques locales.

Reprenant cette méthode, nous avons mesuré les gonflements maxima produits en plongeant les muscles dans des solutions de nos différents sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol. Nous avons toujours procédé par comparaison avec le chlorhydrate (novocaïne) à des concentrations équivalentes en base. Les pH des solutions employées, compris entre 4,7 et 7,0, se placent dans une zone qui n'influence pas de façon appréciable le maximum de gonflement. Nous avons donc préféré ne pas ajuster au

même pH, pour ne pas modifier, en faisant varier les proportions d'acides, ainsi que l'ont constaté J. RÉGNIER et R. DAVID (50), la tensioactivité des solutions.

Le tableau ci-dessous exprime les résultats obtenus dans ces conditions, chaque chiffre représentant la moyenne des maxima de gonflement pour cent, donné d'une part, pour le chlorhydrate par quatre muscles, et d'autre part pour le sel à l'essai, par les quatre autres muscles provenant des mêmes animaux.

Concent. molécul. en base	Chlorhy- drate	Phényl propionate	Chlorhy- drate	Citrate	Chlorhy- drate	Benzoate	Chlorhy- drate	Isobuty- rate	Chlorhy- drate	Salicylate
M/5	3,3	12,3	7,4	5,2	5,4	18,6	2	21,7		Hydro- lyse
M/10	11,4	17,6	16,3	11,4	14,7	12,9	16,1	28,8	9	5
M/25	20,7	23,3	22	22	15,6	22	27,5	31,1	18	13
M/50									29,4	20,3
M/100	36,5	33,3	35,3	34,1	31,9	32,2	40	39	37	35,2

Si l'on trace deux à deux les différentes courbes (fig. n° 19) qui résultent de ces chiffres et si l'on choisit, pour comparer les sels au chlorhydrate les doses qui donnent un maximum de gonflement de 20 %, on obtient la série suivante en attribuant la valeur 1 au chlorhydrate.

Isobutyrate 2,5 ; Phénylpropionate 1,4 ; Benzoate 1,2.
Chlorhydrate 1 ; Citrate 0,7 ; Salicylate 0,7.

VI. — RÉSULTATS OBTENUS AVEC DES LAMINAIRES.

Les essais de gonflement sur laminaires de diverses origines (état brut ou préparées pour usage médical) ont donné des résultats tellement variables d'un essai à l'autre que nous n'avons pas pu tenir compte des résultats obtenus.

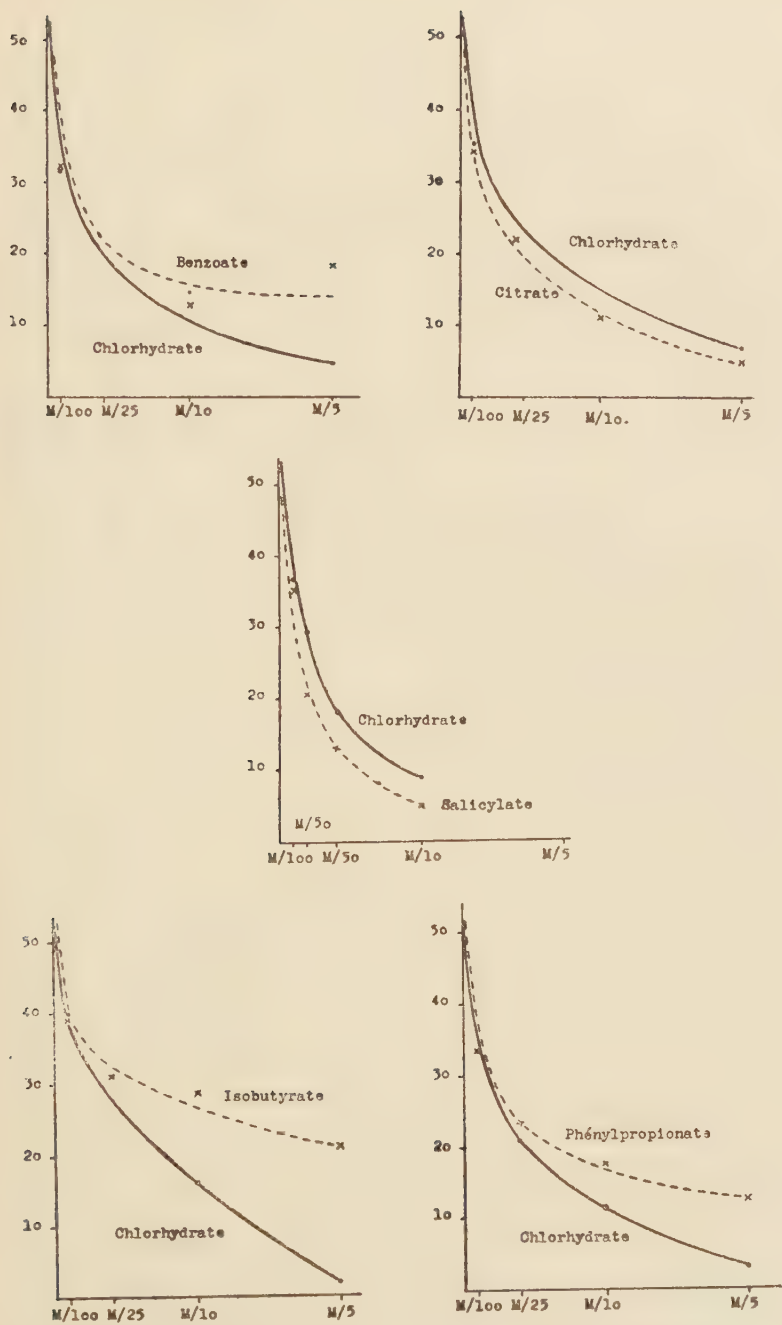


FIG. 19. — Gonflement du muscle strié en fonction des concentrations de divers sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol comparé au chlorhydrate.

(Abcisses : concentrations moléculaires en base).

(Ordonnées : maxima moyens de gonflement pour cent).

CONCLUSIONS

a) Du point de vue qui nous préoccupe, c'est-à-dire du rapprochement entre l'action exercée sur le gonflement des gels par les différents sels de para-aminobenzoyl-diéthyl-aminoéthanol et l'activité pharmacodynamique exercée par ces mêmes sels, les conclusions suivantes peuvent être admises :

Si l'on considère l'ordre d'activité anesthésique, notamment sur la cornée du lapin, trouvé par J. RÉGNIER, R. DELANGE et R. DAVID (51) (53) pour les principaux sels : *phénylpropionate* 1,3, *benzoate* 1, *salicylate* 0,7, *isobutyrate* 1,3, *chlorhydrate* 0,14, *citrate* 0,07, on constate que l'ordre du gonflement trouvé sur les différents gels n'est pas absolument semblable. On obtient en effet, le gonflement dans l'eau distillée étant égal à 1 (sauf pour le muscle), les valeurs suivantes :

α) AVEC LA GÉLATINE : M/6 à pH non uniformisé.

<i>phénylpropionate</i> 1,6	<i>benzoate</i> 1,5	
<i>chlorhydrate</i> 1,4	<i>salicylate</i> 1,3	<i>citrate</i> 1,0
<i>isobutyrate</i> 1,0		
	M/6 à pH réglé à 5,4.	
<i>phénylpropionate</i> 1,6	<i>benzoate</i> 1,5	<i>chlorhydrate</i> 1,4
<i>salicylate</i> 1,3	<i>citrate</i> 1,2	<i>isobutyrate</i> 1,0

β) AVEC LA FIBRINE : M/3 à pH non uniformisé.

<i>phénylpropionate</i> 1,8	<i>benzoate</i> 1,8	<i>chlorhydrate</i> 1,7
<i>citrate</i> 1,2	<i>salicylate</i> 1,1	<i>isobutyrate</i> 1,0

γ) AVEC LES BOYAUX : M/6 à pH non uniformisé.

<i>phénylpropionate</i> 1,4	<i>benzoate</i> 1,4	<i>chlorhydrate</i> 1,3
<i>salicylate</i> 1,2	<i>isobutyrate</i> 1,1	<i>citrate</i> 1,1

δ) AVEC LES NERFS : M/6 à pH non uniformisé.

<i>benzoate</i> 1,6	<i>phénylpropionate</i> 1,4	<i>isobutyrate</i> 1,3
<i>chlorhydrate</i> 1,1	<i>citrate</i> 1,0	<i>salicylate</i> 1,0
	M/6 à pH réglé à 5,4.	
<i>benzoate</i> 1,9	<i>phénylpropionate</i> 1,8	<i>chlorhydrate</i> 1,6
<i>salicylate</i> 1,4	<i>isobutyrate</i> 1,3	<i>citrate</i> 1,0

ε) AVEC LES MUSCLES : comparaison des concentrations qui donnent un maximum de gonflement de 20 % ; le gonflement dans la solution de chlorhydrate étant pris comme unité :

<i>isobutyrate</i> 2,5	<i>phénylpropionate</i> 1,4	<i>benzoate</i> 1,2
<i>chlorhydrate</i> 1	<i>citrate</i> 0,7	<i>salicylate</i> 0,7

Mais les dissemblances entre l'ordre des activités anesthésiques et celui des activités de gonflement se marquent uniquement pour deux sels : le salicylate et l'isobutyrate. Pour ces deux sels, en effet, aucun ordre régulier n'a été trouvé. En particulier pour l'isobutyrate on le trouve aussi bien en fin qu'au début de série.

Par contre pour les autres sels, si l'on en excepte une interversion benzoate, phénylpropionate sur le nerf, nous trouvons de façon très régulière l'ordre suivant :

Phénylpropionate > benzoate > chlorhydrate > citrate.

Nous pouvons donc admettre que nous retrouvons par l'étude des gonflements les deux groupes de sels distingués par l'action pharmacodynamique. Ceux qui agissent plus que le chlorhydrate (phénylpropionate, benzoate), ceux qui agissent moins (citrate).

Par ailleurs, on peut admettre comme certain que les comportements variables du salicylate et de l'isobutyrate tiennent à l'instabilité des solutions de ces deux sels. Il suffit, en effet, de rappeler que sous l'influence d'une légère chaleur se produit un jaunissement marqué des solutions de salicylate, et que les solutions d'isobutyrate ne présentent pas toujours un aspect homogène.

b) Si l'on compare, maintenant, les gonflements observés sur les différents tests on constate de grosses différences non seulement quantitatives mais surtout qualitatives selon les tests choisis.

α) Comme nous l'avons vu au deuxième chapitre, au moins dans l'intervalle de vingt-quatre heures, le gonflement produit en eau distillée et dans les solutions des différents sels (phénylpropionate, chlorhydrate, salicylate) est

régulier et d'autant plus prononcé que le temps de contact est plus long.

β) Par contre, nous savons à la suite des recherches de J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER que le muscle plongé dans les solutions des différents sels subit comme dans l'eau distillée, dans une première phase (avant la 3^e ou la 5^e heure), une imbibition, puis dans une seconde phase une désimbibition relative, traduite par une tendance du muscle à revenir à son poids primitif.

Dans le cas de la gélatine on pourra donc mesurer le gonflement après un temps quelconque, pourvu que ce temps soit le même pour toutes les solutions à comparer. C'est ce que nous avons fait en prenant le temps de 24 heures, qui nous donne un gonflement voisin du maximum.

Dans le cas du muscle il faudra chercher, en faisant varier les temps de contact, les maxima de gonflement et les comparer entre eux.

c) Si nous continuons à comparer les résultats trouvés sur la gélatine à ceux trouvés sur le muscle tant par J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER que par nous-même, nous voyons que :

α) Pour ce qui concerne la gélatine, en présence des solutions anesthésiques, le gonflement de cette substance est toujours plus fort qu'en eau distillée (tout au plus est-il égal ou presque pour le citrate et l'isobutyrate) ; il est, par ailleurs, d'autant plus fort que la solution anesthésique est plus concentrée.

Pour ce qui concerne le muscle, en présence des solutions anesthésiques, le gonflement maximum de cet organe est toujours plus faible qu'en eau distillée ; il est par ailleurs d'autant plus faible que la solution anesthésique est plus forte. En comparant donc les résultats trouvés sur le muscle et sur la gélatine, nous les trouvons inverses.

β) Pourtant, malgré l'opposition des résultats obtenus

dans l'eau distillée et dans les concentrations croissantes d'anesthésique, nous trouvons sur le muscle et sur la gélatine, comme nous venons de le voir, sensiblement (en éliminant isobutyrate et salicylate pour la raison déjà exposée) la même répartition des sels en ce qui concerne le gonflement phénylpropionate > benzoate > chlorhydrate > citrate.

Il y a là une anomalie difficilement compréhensible, pour le moment. Des travaux ultérieurs s'efforceront de l'éclaircir.

d) Les résultats sur la fibrine semblent se rapprocher de ceux trouvés sur la gélatine.

Ceux trouvés sur les boyaux et sur les nerfs ne sont pas assez poussés pour qu'on puisse les rapprocher de l'un ou de l'autre test, de la gélatine ou du muscle. Des essais complémentaires sur le nerf méritent d'être entrepris.

b) Gonflement de la gélatine dans des solutions équivalentes en base, du même sel (chlorhydrate) de différentes bases anesthésiques locales.

Pour terminer cette étude comparative, nous avons mesuré le gonflement de la gélatine d'une part dans les solutions précédemment employées de sels de novocaïne et d'autre part dans les solutions équivalentes en base de chlorhydrate de diverses bases anesthésiques locales. Les substances choisies sont les suivantes :

Butelline	poids moléculaire.....	306,25
Tutocaïne	—	286,65
Stovaïne	—	274,65
Pantocaïne	—	288,50
Percaïne	—	392,50

Le gonflement a été effectué avec la gélatine dans les mêmes conditions que nos essais précédents, c'est-à-dire en vingt-quatre heures et avec des solutions à la concentration de 1/6 de molécule par litre.

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau suivant et portés sur la courbe n° 20.

Augmentation du poids
pour 100

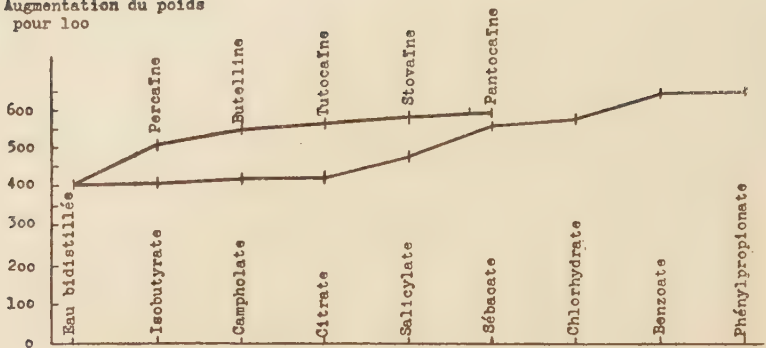


FIG. 20. — Gonflement comparatif de la gélatine dans des solutions de sels de novocaïne et d'autres anesthésiques à concentration de 1/6 de molécule de base, par litre, en 24 heures.

Gonflement de la gélatine dans des solutions M/6 en base de différents sels de « novocaïne ».

	Eau bidis- tillée	Iso- buty- rate	Cam- pho- late	Ci- trate	Sal- icylate	Seba- cate	Chlo- rhy- drate	Ben- zoate	Phényl- pro- pionate
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gonflement....	385	397	404	410	461	535	548	607	630

Gonflement de la gélatine dans des solutions de divers anesthésiques à la concentration de 1/6 de molécule par litre.

	Eau bidistillée	Percaïne	Butelline	Tuto- caïne	Stovaïne	Panto- caïne
Gonflement....	385 %	484 %	535 %	542 %	555 %	563 %

CONCLUSIONS

a) Si nous comparons les résultats obtenus d'une part avec les différents sels de para-aminobenzoyl-diéthylamino-éthanol, d'autre part avec les mêmes sels (chlorhydrate) des

différentes bases, nous constatons que certains de nos sels, en particulier le benzoate et le phénylpropionate gonflent plus fortement la gélatine que tous les chlorhydrates des autres bases. Comme le gonflement de la gélatine est d'autant plus fort que la concentration de l'anesthésique est elle-même plus grande, il y a là une indication en faveur du benzoate et du phénylpropionate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol.

b) Si nous comparons, maintenant, les résultats trouvés avec les différents chlorhydrates sur la gélatine à ceux qu'ont trouvés J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER (56) sur le muscle, nous constatons que l'ordre est loin d'être le même. Sur le muscle : eau distillée > sol. de novocaïne > cocaïne > stovaïne > pantocaïne > percaïne.

Sur la gélatine : sol. de pantocaïne > stovaïne > novocaïne > tutocaïne > butelline > percaïne > eau distillée.

Ces résultats ne sauraient nous étonner si nous nous reportons à ce que nous avons dit plus haut.

CHAPITRE IV

Etude de la pénétration dans les gels de solutions de différents sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol

Dans le chapitre précédent nous avons montré que le gonflement de différents gels, dans des solutions de sels de novocaïne équivalentes en base, est modifié par l'acide qui salifie cette base. Dans le présent chapitre, nous abordons la question importante de la pénétration dans les gels du corps chimique lui-même et nous envisageons cette question sous deux aspects différents :

Nous allons mesurer tout d'abord la pénétration de la base de la novocaïne dans la gélatine. Puis nous essaierons de savoir si le sel diffuse dans son entier, c'est-à-dire si l'acide et la base pénètrent en même temps et en quantités correspondantes.

a) Mesure de la pénétration du Para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol dans la gélatine.

Pour ces essais, nous avons tout d'abord préparé à chaud des solutions de gélatine dans l'eau distillée à la concentration de 20 ‰. Puis, nous avons réparti cette gélatine, également entre plusieurs tubes à essai et avons placé ces derniers dans la glacière jusqu'à reprise complète de la gélatine. Nous avons ainsi dans chaque tube à

essai, un bloc de gélatine très dense et parfaitement adhérent aux parois. Sur chaque tube à essai, et depuis le haut du bloc de gélatine, nous avons marqué des traits à l'aide d'une lime, de centimètre en centimètre.

D'autre part, nous avons préparé des solutions de tous nos sels de « novocaïne » à la concentration de $1/6$ de molécule de base par litre. Puis nous avons mis dans chaque tube à essai, sur le bloc de gélatine, 5 cm^3 d'une des solutions des divers sels.

Enfin, à des intervalles réguliers, nous avons essayé de nous rendre compte le plus exactement possible de la profondeur de pénétration de la base. Pour ceci, nous avons exécuté des réactions chimiques en prélevant la gélatine centimètre par centimètre, et en dissolvant chaque prélèvement dans l'eau distillée. Mais, dans ces conditions, il a été impossible d'utiliser les réactions courantes des alcaloïdes, car une solution de gélatine donne des réactions positives ou tout au moins des louches avec les réactifs généraux de précipitation des alcaloïdes. Nous avons donc employé une réaction spécifique de la novocaïne, réaction classique de diazotation puis de copulation avec un phénol.

Pour exécuter cette réaction on dissolvait chaque prélèvement dans 5 ou 6 cm^3 d'eau distillée chaude, après refroidissement on acidifiait 1 à 2 cm^3 de la solution par 1 goutte de ClH , on diazotait avec I ou II gouttes d'une solution de nitrite de soude à 1 %, puis on copulait le diazo ainsi obtenu à un phénol en solution alcaline. Pour cette dernière opération nous utilisons la solution indiquée par CHÉRAMY (6), c'est-à-dire une solution contenant 0,50 % de thiocol et 10 % de CO^3Na^2 .

Dans ces conditions, la gélatine ne gêne pas la réaction. En effet une solution de gélatine seule ne donne qu'un louche jaunâtre en fin de réaction, alors qu'une solution de gélatine renfermant des traces de sel de « novocaïne » donne une coloration orangée et que la même solution, contenant des proportions notables de sel, donne une belle coloration rouge.

Les essais ont été effectués au bout de douze, trente-six,

soixante, quatre-vingt-quatre et cent huit heures de contact entre les diverses solutions et les blocs de gélatine. Les résultats trouvés sont portés et dans les tableaux suivants :

Pénétration après 12 heures.

	Centimètres de gélatine			
	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e
Sébacate	+	0		
Citrate.....	+	0		
Salicylate.....	+	0		
Campholate	+	0		
Isobutyrate	+	0		
Chlorhydrate.....	+	traces	0	
Benzoate.....	+	+	0	
Phénylpropionate.....	+	+	0	

Pénétration après 36 heures.

	Centimètres de gélatine			
	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e
Sébacate	+	+	0	
Citrate.....	+	+	0	
Salicylate.....	+	+	traces	0
Campholate	+	+	0	
Isobutyrate	+	+	0	
Chlorhydrate.....	+	+	+	0
Benzoate.....	+	+	+	0
Phénylpropionate.....	+	+	+	0

Pénétration après 60 heures.

	Centimètres de gélatine				
	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e
Sébacate.....	+	+	traces	0	
Citrate	+	+	traces	0	
Salicylate	+	+	+	0	
Campholate	+	+	0		
Isobutyrate.....	+	+	+	0	
Chlorhydrate	+	+	+	traces	0
Benzoate	+	+	+	0	
Phénylpropionate .	+	+	+	+	0

Pénétration après 84 heures.

	Centimètres de gélatine					
	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e
Sébacate	+	+	+	0		
Citrate.....	+	+	+	0		
Salicylate.....	+	+	+	+	0	
Campholate.....	+	+	+	+		
Isobutyrate	+	+	+	traces	0	
Chlorhydrate.....	+	+	+	+	traces	0
Benzoate.....	+	+	+	+	traces	0
Phénylpropionate.....	+	+	+	+	+	0

Pénétration après 108 heures.

	Centimètres de gélatine					
	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e
Sébacate	+	+	+	traces	0	
Citrate	+	+	+	traces	0	
Salicylate	+	+	+	+	0	
Campholate	+	+	+	0		
Isobutyrate	+	+	+	+	0	
Chlorhydrate	+	+	+	+	+	0
Benzoate	+	+	+	+	+	0
Phénylpropionate	+	+	+	+	+	0

Cette méthode permet de constater des différences sensibles dans la pénétration. Elle montre notamment que, combinée avec les acides phénylpropionique, benzoïque et chlorhydrique, la base pénètre plus profondément que lorsqu'elle est combinée avec les autres acides. Ces résultats s'accordent donc avec ceux trouvés avec les mêmes sels en ce qui concerne le gonflement.

**b) Le sel pénètre-t-il dans son entier,
ou l'acide modifie-t-il seulement
la pénétration de la base ?**

Dans le troisième chapitre nous avons simplement mesuré le gonflement d'un gel. Dans les lignes précédentes nous venons d'établir à quelle profondeur pénètre la base suivant qu'elle est combinée avec tel ou tel acide. Mais nous ne savons rien sur les rapports qui existent, après gonflement libre ou après pénétration, gonflement bloqué, entre l'acide et la base présents dans le gel.

Or, on conçoit qu'il est très important de savoir si le sel agit dans son entier ou si l'acide lié à la base favorise ou inhibe seulement la pénétration de cette dernière. Pour éclaircir ce point le procédé le plus simple consiste à effectuer des dosages de l'acide et de la base constituant le sel, avant et après pénétration.

Dosage de la base.

Pour doser la base, nous avons utilisé la méthode indiquée par ABILDGARD et SCHOU (2), dont le principe est le suivant : on déplace la base par du carbonate de soude, on épuise avec un mélange d'alcool isopropylique et de chloroforme, on recueille cette solution extractive et on y ajoute un excès d'acide titré, excès que l'on titre par une solution basique titrée.

En pratique, le dosage est conduit de la façon suivante : dans une ampoule à décantation d'une contenance de 80 cm³ environ on introduit une quantité de solution correspondant à peu près à 0,10 gr. du sel. On ajoute dans l'ampoule 20 cm³ d'un mélange alcool isopropylique-chloroforme, puis environ 0,50 gr. de CO³ Na². On agite, puis on sépare la solution extractive renfermant la novocaïne base ; on recommence encore deux fois l'agitation et la séparation avec 20 cm³ du mélange chloroforme-alcool isopropylique. On réunit finalement toutes les solutions extractives dans une seconde ampoule à décantation de 100 cm³ environ. On ajoute alors, dans cette dernière, 10 cm³ de ClH N/10 exactement titrés et on agite quelques minutes. Après séparation des couches aqueuse et chloroformique on élimine le solvant et on titre la liqueur acide par la soude N/10, ce qui permet de connaître la quantité de ClH saturé par la base novocaïne contenue dans l'échantillon. Pour ce dernier titrage l'indicateur le plus favorable est un mélange de rouge de méthyle et de bleu de méthylène en proportions telles que le mélange soit violet-rouge ; en milieu acide l'indicateur est violet et il vire « à la goutte » au vert, en milieu alcalin. La quantité de

base contenue dans la prise d'essai est obtenue en multipliant la différence trouvée en cm^3 entre l'acide et la base N/10 par 0, 0236 gr. ; on a ainsi en grammes le poids de base contenue dans la prise d'essai.

Dosage de l'acide.

Il restait à doser l'acide. Pour ceci, nous avons agi de la façon suivante : au lieu de déplacer la base par du carbonate de soude en cristaux, nous avons utilisé une solution titrée de ce sel. Après séparation des couches chloroformiques on titre le CO^3Na^2 , qui n'a pas été saturé par l'acide libéré de la base, à l'aide d'acide chlorhydrique titré, en présence d'hélianthine. Pratiquement, nous avons opéré le déplacement avec une solution N/10 de ClH . Un essai préliminaire nous a donné pour le chlorhydrate une erreur ne dépassant pas 2 %.

Malheureusement, si le dosage de la base avec la méthode utilisée donne des résultats exacts avec tous les sels de « novocaïne », il n'en est pas de même pour le dosage de l'acide. Les résultats ne sont satisfaisants que si l'acide du sel en expérience est un acide fort : acide chlorhydrique par exemple.

Comme la plupart des sels employés sont préparés avec des acides ne permettant pas le dosage ci-dessus, nous avons été obligés d'utiliser le procédé suivant : dans un premier temps, dosage de la base par le procédé d'ABILDGARD ; dans un deuxième temps, dosage du sel par évaporation de la solution dans le vide sulfurique jusqu'à poids constant. Le poids d'acide pour la prise d'essai est donné par la différence entre le poids du sel et le poids de la base, car, rappelons-le, ces sels cristallisent sans molécule d'eau. Pour chaque essai le dosage par la méthode ci-dessus a été exécuté, avant et après gonflement ou avant et après pénétration, de telle sorte que les causes d'erreur soient diminuées.

I. — ETUDE DE LA PÉNÉTRATION DE L'ACIDE ET DE LA BASE EN GÉLATINE, A GONFLEMENT LIBRE.

Pour cet essai nous avons découpé dans des plaques épaisses de gélatine du commerce des morceaux d'un poids de 5 gr. environ. D'autre part nous avons préparé des solutions sensiblement équivalentes en base à 1/6 de molécule par litre de trois sels : chlorhydrate, sel servant de terme de comparaison, phénylpropionate, sel donnant un gonflement supérieur, et citrate *, sel donnant un gonflement inférieur. Dans des récipients assez larges pour que le gonflement de la gélatine puisse se faire sans être entravé, nous avons placé 200 cm³ de chacune des solutions et immergé les morceaux de gélatine. Au bout d'une heure nous nous sommes assurés que la gélatine n'adhérait pas aux parois des récipients et nous avons laissé le gonflement s'effectuer pendant vingt-quatre heures à la température du laboratoire. Après ce temps la gélatine a été retirée des récipients et chaque morceau a été soigneusement égoutté dans la solution correspondante.

Les dosages ont été effectués sur les solutions restantes après gonflement, et les résultats ont été comparés avec ceux obtenus sur les solutions primitives. Il est évident que si les chiffres trouvés par unité de volume sont les mêmes dans les deux cas, c'est que la molécule a été absorbée dans son entier. Chaque dosage a été effectué sur 2 cm³ de chacune des solutions.

DOSAGE DE L'ACIDE ET DE LA BASE APRÈS GONFLEMENT.

1^o Résultats obtenus avec le chlorhydrate.

Volume de solution avant gonflement.....	200 cm ³
Volume restant après gonflement	180 cm ³
<i>Avant gonflement</i>	{ Base 0,074 gr.
<i>pour 2 cm³ de solution</i>	
<i>Après gonflement</i>	{ Base 0,074 gr.
<i>pour 2 cm³ de solution</i>	
	{ Acide 0,011 gr.
	{ Acide 0,011 gr.

(*) Dans ces essais, la solution de citrate a été préparée de toute pièce, en faisant dissoudre, à douce chaleur, une molécule de base en présence d'une molécule d'acide citrique.

2° Résultats obtenus avec le phénylpropionate.

Volume de solution avant gonflement.....	200	cm ³
Volume restant après gonflement.....	175	cm ³
Avant gonflement	{	Base 0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide 0,058 gr.
Après gonflement	{	Base 0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide 0,058 gr.

3° Résultats obtenus avec le citrate.

Volume de solution avant gonflement.....	200	cm ³
Volume restant après gonflement.....	189	cm ³
Avant gonflement	{	Base 0,068 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide 0,053 gr.
Après gonflement	{	Base 0,068 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide 0,056 gr.

L'examen de ces résultats montre d'une façon évidente que la concentration de la solution restante après gonflement est identique à celle de la solution primitive.

Il en résulte évidemment:

a) que la solution tout entière a été absorbée. Il aurait pu se faire en effet que l'eau ait pénétré plus vite que le sel et nous aurions eu finalement une augmentation de concentration, ou que l'eau ait pénétré moins rapidement et nous aurions eu une diminution de concentration ;

b) que le sel tout entier est absorbé sans qu'il y ait prépondérance de l'un des constituants sur l'autre.

II. — ETUDE DE LA PÉNÉTRATION DE L'ACIDE ET DE LA BASE EN GEL DE GÉLATINE A GONFLEMENT LIMITÉ.

Nous avons préparé à chaud une solution de gélatine à 20 % et nous en avons versé 20 cm³ dans plusieurs tubes à essai. Après refroidissement et prise en masse, nous avons placé, à la partie supérieure 20 cm³ de solution M,6 des sels choisis : chlorhydrate, citrate, phénylpropionate. Le contact a été prolongé pendant quarante-huit heures à la glacière.

Les dosages ont été faits comme précédemment sur le liquide primitif et sur le liquide restant.

1° Résultats obtenus avec le chlorhydrate.

Avant pénétration	{	Base	0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,010 gr.
Après pénétration	{	Base	0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,010 gr.

2° Résultats obtenus avec le phénylpropionate.

Avant pénétration	{	Base	0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,056 gr.
Après pénétration	{	Base	0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,054 gr.

3° Résultats obtenus avec le citrate.

Avant pénétration	{	Base	0,068 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,056 gr.
Après pénétration	{	Base	0,068 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,052 gr.

Donc, dans ce cas encore, aux erreurs d'expérience près, on peut dire que la solution finale est identique à la solution primitive ce qui mène aux mêmes conclusions que plus haut.

II. — ETUDE DE LA PÉNÉTRATION DE L'ACIDE ET DE LA BASE DANS UN GEL DE GÉLOSE A GONFLEMENT LIMITÉ.

Nous avons opéré avec la gélose dans des conditions absolument analogues à celles décrites pour la gélatine sauf pour la solution du gel qui a été faite à chaud à la concentration de 2 %. Les résultats obtenus sont les suivants :

1° Résultats obtenus avec le chlorhydrate.

Avant pénétration	{	Base	0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,010 gr.
Après pénétration	{	Base	0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,010 gr.

2° Résultats obtenus avec le phénylpropionate.

Avant pénétration	{	Base	0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,056 gr.
Après pénétration	{	Base	0,074 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,051 gr.

3° Résultats obtenus avec le citrate.

Avant pénétration	{	Base	0,068 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,053 gr.
Après pénétration	{	Base	0,068 gr.
pour 2 cm ³ de solution	{	Acide	0,051 gr.

Dans ce cas encore nous voyons que la constitution de la solution n'est pas modifiée et que les conclusions tirées plus haut sont valables.

IV. — ETUDE LA PÉNÉTRATION DE L'ACIDE ET DE LA BASE
DANS UN NERF (nerf sciatique de bœuf).

Après avoir effectué le dosage de l'acide et de la base après contact avec des gels inertes, il était évidemment nécessaire de chercher à obtenir sur le nerf des résultats de même ordre. Pour ces essais nous nous sommes adressés au nerf sciatique de bœuf, prélevé sur l'animal sitôt après sa mise à mort, nettoyé de façon à l'obtenir parfaitement lisse et blanc et conservé pendant les déplacements dans une solution isotonique de glucose. Comme on a, d'après DOGNON (9) pour le sérum de bœuf $\Delta = 0,60$, la solution de glucose qui lui est isotonique est, par litre, à 58 gr. 32. Les solutions M/6 des trois sels de « novocaïne » était préparées également en solutions glucosées isotoniques.

Trois morceaux de 3 cm. de sciatique, pour chaque essai, ont été placés dans les solutions glucosées de sels, et un quatrième dans la solution isotonique pure de glucose. Le dosage de la base et celui de l'acide ont été effectués après vingt-quatre heures de contact de la même façon que pour

les autres essais, la présence de glucose ne gênant aucunement les dosages. Pourtant pour le dosage de l'acide, sauf avec le chlorhydrate, il y a nécessité de faire une légère modification du fait de la présence du glucose : après évaporation dans le vide sulfurique on pèse à la fois, le résidu de sel et de glucose ; nous avons donc préparé un témoin donnant, après évaporation, pour la prise d'essai, le poids du glucose seul, c'est ce poids qu'il faudra retrancher du poids total de résidu trouvé. Les résultats obtenus dans ces conditions sont les suivants :

1° *Résultats obtenus avec le chlorhydrate.*

<i>Avant pénétration</i>	{	Base	0,074 gr.
<i>pour 2 cm³ de solution</i>	{	Acide	0,010 gr.
<i>Après pénétration</i>	{	Base	0,074 gr.
<i>pour 2 cm³ de solution</i>	{	Acide	0,010 gr.

2° *Résultats obtenus avec le phénylpropionate.*

<i>Avant pénétration</i>	{	Base	0,074 gr.
<i>pour 2 cm³ de solution</i>	{	Acide	0,056 gr.
<i>Après pénétration</i>	{	Base	0,074 gr.
<i>pour 2 cm³ de solution</i>	{	Acide	0,054 gr.

3° *Résultats obtenus avec le citrate.*

<i>Avant pénétration</i>	{	Base	0,068 gr.
<i>pour 2 cm³ de solution</i>	{	Acide	0,056 gr.
<i>Après pénétration</i>	{	Base	0,068 gr.
<i>pour 2 cm³ de solution</i>	{	Acide	0,052 gr.

L'examen de ces résultats montre que, dans ce cas encore, aux erreurs d'expérience près, la constitution de la solution finale est identique à celle de la solution initiale, et que les conclusions qui en découlent sont, encore ici, valables.

CONCLUSIONS

Dans ce quatrième chapitre a été abordée la question importante de la pénétration de divers constituants de la solution anesthésique mise en contact avec ces gels.

Plusieurs alternatives pouvaient en effet être envisagées :

a) Pénétration de la solution dans sa totalité, c'est-à-dire telle qu'elle était primitivement constituée, qualitativement et quantitativement (maintien de la constitution primitive dans la solution restante);

b) Pénétration du solvant (eau) plus rapide que celle du sel alcaloïdique (augmentation de la concentration primitive dans la solution restante);

c) Pénétration du corps dissous (sel alcaloïdique) plus rapide que celle de l'eau (diminution de la concentration primitive dans la solution restante);

d) Pénétration plus rapide de l'un des constituants du corps dissous, partie acide ou partie basique (variation qualitative de la constitution primitive, avec enrichissement acide ou inversement enrichissement en base).

Les essais effectués, pour résoudre cette question, par dosage dans la solution gonflante de la concentration en acide ou en base, avant et après gonflement libre ou limité de la gélatine, avant et après gonflement limité de la gélose, ont montré que c'est la première alternative, la plus simple, qui se produisait. C'est donc la solution tout entière, tous rapports quantitatifs étant maintenus entre l'eau et le sel, et entre la partie acide et la partie basique du sel, qui pénètre dans les gels.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les essais que nous présentons ici ont été effectués à l'instigation de J. RÉGNIER, pour essayer de comprendre, en s'appuyant sur les phénomènes de gonflement, si intimement liés aux phénomènes de perméabilité cellulaire, par quel mécanisme certains sels (benzoate, phénylpropionate...) de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol agissent plus et par quel mécanisme certains autres sels (citrate) agissent moins, que le chlorhydrate de la même base (novocaïne ordinaire).

Après avoir défini les gels utilisés : gels inertes : gélatine, gélose, fibrine, laminaire... ; organes vivants considérés comme gels : muscles et nerfs, nous avons, en considérant plus particulièrement la gélatine et la fibrine, défini les conditions de l'essai et l'influence de divers facteurs : influence de la concentration du gel, influence de la concentration gonflante, influence du pH, influence de la température, influence du temps de contact.

Les essais sur l'influence des divers sels sur le gonflement ont été alors effectués sur tous les gels cités plus haut mais plus particulièrement, d'une part sur la gélatine, dans les conditions définies par les précédentes mesures, d'autre part sur le muscle en suivant les techniques précédemment définies par J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER.

De ces essais nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

a) Sur tous les gels mis en expérience, si nous laissons de côté les sels insuffisamment étudiés au point de vue pharma-

codynamique et ceux (salicylate et isobutyrate) qui se détruisent dans l'eau, aux concentrations employées, nous trouvons l'ordre suivant en allant du plus grand au plus petit gonflement : phénylpropionate > benzoate > chlorhydrate > citrate. Cet ordre correspond à celui trouvé sur la cornée du lapin en ce qui concerne l'activité anesthésique locale ;

b) Si nous considérons la rapidité de pénétration dans la gélatine (en gonflement libre et en gonflement limité) des divers constituants de la solution : eau, sel alcaloïdique constituants acide et basique de ce sel, il semble que l'on soit en droit d'admettre, aussi bien pour le chlorhydrate, le phénylpropionate, le citrate, que c'est la solution tout entière (tous rapports quantitatifs étant maintenus) qui pénètre.

Ces constatations et, notamment, celles qui montrent que c'est le sel dans son entier qui pénètre, viennent à l'appui de l'hypothèse d'après laquelle la partie la plus active de la solution anesthésique serait bien la molécule saline entière et non pas seulement la partie basique (base libérée par hydrolyse ou base ionisée) ;

c) La comparaison des résultats obtenus : d'une part sur le gonflement de la gélatine, d'autre part sur le gonflement du muscle oppose nettement ces deux substrats :

α. Le gel inerte gonfle, en présence des sels anesthésiques, toujours plus que dans l'eau distillée, et son gonflement est d'autant plus fort que le contact est plus long, et que la solution anesthésique est plus concentrée ;

β. L'organe vivant gonfle, en présence des sels anesthésiques, toujours moins que dans l'eau distillée, et le gonflement, d'après nos prédécesseurs, passe par un maximum qui est situé vers la troisième ou la cinquième heure de l'expérience. Si l'on considère la grandeur de ce maximum on constate que le gonflement est d'autant moins fort que la solution est plus concentrée.

Si maintenant nous rappelons que l'ordre de gonflement,

pour les solutions équivalentes en base de différents sels, est le même pour le muscle que pour la gélatine, nous devons constater qu'il y a là un phénomène mal compréhensible.

Il semble que des recherches ultérieures considérant le gonflement non seulement dans son aspect physicochimique pur, mais encore dans son aspect pharmacodynamique (action d'un narcotique sur un organe vivant) permettront de résoudre ce problème.

Vu : le Président de la thèse,
A. GORIS.

Vu : le Doyen,
A. DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELIN (J.). — Ueber die lokalanästhetischen und narkotischen Wirkungen des Phenylethylamins und einiger seiner Derivate. *Biochem. Zeitschr.*, **141**, 458 (1923).
2. ABILDGAARD (J.) et SCHOU (S. A.). — Studier over Injektions-medicin II. Novocain-opløsningsrønderdeling ved Sterilisering og ved Opbevaring. *Dansk Tidsskrift for Farmaci*, **5**, 129 (1931).
3. ANSELMINO (K. J.). — Untersuchungen über die Durchlässigkeit künstlicher kolloidaler Membranen. *Biochem. Zeitschr.*, **192**, 390 (1927).
4. BUCHNER (E. H.) et POSTMA (G.). — *Proc. Kon. Akademie van wetenschappente*. Amsterdam, **30**, 699 (1931), d'après Thompson (F. C.). The effect of neutral salts on the swelling (dans « the swelling of proteins and allied phenomena ». *International Society of Leather trade's chemists*, 1933).
5. CALMETTE (A.), BOCQUET (A.) et NÈGRE (L.). — *Manuel technique de microbiologie et de sérologie*. Paris, Masson, édit. (1926).
6. CHÉRAMY (P.). — Sur un titrage colorimétrique de novocaïne. *Journ. Pharm. Chim.*, **30**, 408 (1934).
7. CHODAT (F.). — Contribution au problème des perméabilités cellulaires. Etude du gonflement de la gélatine sous l'influence de l'urée. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **7**, 113 (1925).
8. DASTUGUE (G.). — Sur les pouvoirs zymosthénique et imbibiteur d'une quarantaine d'eaux minérales. *Pres. Therm. et Clim.*, n° **3275**, 477 (1934).
9. DOGNON (J.). — *Précis de physicochimie biologique et médicale*, p. 30. Paris, Masson, édit. (1929).
10. DUCLAUX (J.). — *Leçons de chimie physique appliquée à la biologie*, t. VII. Paris. Hermann, édit. (1931).

11. EMERIQUE (L.). — Recherches sur l'imbibition de quelques complexes colloïdaux naturels. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, **4**, 251 (1928).
12. FISCHER (M. H.). — Ueber die Analogie zwischen der Wasserabsorption durch Fibrin und durch Muskel. *Pflüger's Archiv.*, **124**, 69 (1908).
13. — *Das Oedem als colloïd-chemische Problem*, Dresden, Th. Steinkopff, édit. (1910).
14. FISCHER (M. H.) et HOOKER (M. O.). — Ueber die Aufnahme von Wasser durch das Nervengewebe, *Zeitschr. f. Kolloïdchem.*, **6**, 283 (1912).
15. FLECHTER (W. M.). — The osmotic properties of muscle and their modifications in fatigue and rigor. *J. of Physiol.*, **30**, 414 (1904).
16. GELLHORN (E.). — *Neuere Ergebnisse der Physiologie*, Leipzig. F. C. W., Vogel, édit. (1926).
17. GELLHORN (E.) et RÉGNIER (J.). — *La Perméabilité en Physiologie et en Pathologie générale*, Paris, Masson, édit. (1936).
18. HEIM (F.). — Der Einfluss des Harnstoffes auf die Hydratation von Eiweiss. *Biochem. Zeitschr.*, **291**, 88 (1937).
19. HÖBER (R.). — *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe*. Leipzig, 6 Aufl., Engelmann, édit. (1926).
20. — Beiträge zur physiologischen Chemie der Erregung und der Narkose. *Pflüger's Arch.*, **120**, 492 (1907).
21. HOFMEISTER (F.). — Zur Lehre von der Wirkung der Salze. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, **28**, 210 (1891).
22. HOMES (M.V.). — Recherches sur la perméabilité cellulaire des algues marines. *Arch. de Zool. exp. et gén.*, **75**, 75 (1933).
23. KNOEVENAGEL. — *Koll. chem. Beihefte* (1920-1922) d'après Kopaczewski (W.) (29).
24. KOCHMANN (M.). — Einfluss der Narkotica der Fettreihe auf den Quellungs Zustand der Zellkolloide. *Biochem. Zeitschr.*, **136**, 49 (1923).
25. KOHLER (D.). — Influence du pH sur l'imbibition des laminaires. *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 177 (1936). Variations de l'imbibition dues au déplacement réciproque des cations fixés sur les tissus morts de *Laminaria flexicaulis*. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 394 (1936).
26. KOMAROV (S.). — Ueber die Quellung des Nerven in Kalium,

- und Calciumchloridlösungen bei verschiedenen pH, *Issl. bol. fiz. chim., dim. nerv. process.*, **92**, 94 (1932).
27. KOPACZEWSKI (W.). — *Traité de biocolloïdologie*, **3**, 280, Paris, Gauthier-Villars et C^{ie}, édit. (1932).
28. — *Traité de Biocolloïdologie*, **3**, 332 et 353, Paris, Gauthier-Villars et C^{ie}, édit. (1932).
29. — La tension superficielle, le gonflement et la narcose. *C. R. Ac. Sc.*, **176**, 1577 (1923).
30. — La tension superficielle en biologie. V. La tension superficielle, le gonflement et la narcose. *Arch. di scienze biologische*, **5**, 185 (1923).
31. KÜHN (A.). — Die Quellung der Gelatine in Wässerigen Lösungen organischen Säuren, *Kolloïd. Bech.*, **14**, 147 (1921).
32. KÜNTZEL (A.). — Untersuchung über die Quellung der Gelatin in Wässerigen Lösungen von Säuren, Basen, und Salzen und deren Gemische, *Biochem. Zeitschr.*, **209**, 326 (1929).
33. KÜTHY (A. von). — Ueber die Wirkung oberflächen aktiver Stoffe auf die Gelatine, *Biochem. Zeitschr.*, **244**, 319 (1932).
34. LAPICQUE (L.). — Variation saisonnière dans la composition chimique des Algues marines, *C. R. Ac. Sc.*, **169**, 1426 (1919).
35. LAPICQUE (L.) et LEGENDRE (R.). — Sur les altérations de la gaine de myéline, produites par divers poisons nerveux. *C. R. Ac. Sc.*, **158**, 1592 (1914).
36. LAUGIER (H.) et BÉNARD (H.). — Contribution à l'étude des propriétés osmotiques des muscles. *Journ. de Physiol. et Path. gén.*, **13**, 497 (1911).
37. LOEB (J.). — *Les protéines*. Traduction H. Mouton. Paris, Alcan, édit. (1924).
38. — Versuche am Muskel. *Pflüger's Arch.*, **69**, 1 (1898).
39. LLOYD (D. J.). — Protéine swelling and molecular organisation, dans *The swelling of proteins and allied phenomena*, International Society of Leather trade's chemists-Londres, 1933.
40. MICHAELIS (L.). — *The Effects of Ions in colloïdal systems*. Conférence, Williams a. Williams C^{ie} Baltimore (1925).
41. MOORE (A. R.). — Lässt sich ein Odem durch den Säuregehalt der Gewebe erklären?. *Pflüger's Arch.* **147**, 28 (1912).

42. NASSE (O.). — Beiträge zur Physiologie der contractilen Substanz. *Pflüger's Arch.*, **2**, 97 (1869).
43. NASSONOV (M. D. N.). — L'influence des non-électrolytes sur la teneur en eau des muscles vivants et de la gélatine en état de gonflement. *Ann. Physiol. et Physicochim. Biol.*, **14**, 659 (1938).
44. OELKERS (H. A.). — Studien über die Quellung von Organen. *Arch. f. Path. v. Pharm.*, **164**, 582 (1932).
45. OSTWALD (W.). — *Manipulations de chimie colloïdale*. Traduction E. Vellinger. Paris, Gauthier-Villars et C^{ie}, édit.
46. — Ueber feinere Quellungserscheinungen von Gelatine in Salzlösungen nebst allgemeineren Bemerkungen zur physikalisch-chemischen Analyse der Quellungskurven in Elektrolyten. *Pflüger's Arch.* **111**, 581 (1906).
47. PROCTER (H. R.) et WILSON (J. A.). — The Acid-Gelatin Equilibrium. *Journ. Chem. Soc.*, **109**, 307 (1916).
48. RÉGNIER (J.). — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. *Thèse Doct. Med. Paris*, A. Brulliard, édit. Saint-Dizier (1929).
49. RÉGNIER (J.) et DAVID (R.). — Influence de la concentration en ions H et du pouvoir tampon de solutions salines de chlorhydrate de cocaïne sur le maintien de l'activité physiologique au cours de la stérilisation et du vieillissement. *Bull. Sc. Pharm.*, **40**, 650 (1933).
— Sur le maintien de l'activité physiologique des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *Bull. Sc. Pharm.*, **41**, 321 (1934).
50. — De la tension superficielle de divers sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol (base de la novocaïne) en solutions aqueuses, équivalentes en base. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1223 (1938).
51. — Influence de l'anion combiné à la base cocaïne sur l'activité anesthésique de cet alcaloïde. *C. R. Ac. Sc.*, **200**, 1428 (1935).
52. RÉGNIER (J.), DAVID (R.) et BAZIN (S.). — Influence de l'acide combiné à la cocaïne sur l'action exercée par cet alcaloïde sur les feuilles d'*Elodea canadensis*. Quelques remarques à propos des « actions toxiques potentielles ». *C. R. Soc. Biol.*, **131**, 229 (1939).
53. RÉGNIER (J.), DELANGE (R.) et DAVID (R.). — Des propriétés

- anesthésiques de nouveaux sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol. Utilisation clinique du phénylpropionate et de l'isobutyrate. *Anesth. et Analg.*, **2**, 267, (1936).
54. RÉGNIER (J.), LAMBIN (S.) et SZOLLOSZ (E.). — Données générales sur la mesure, le calcul, et l'expression du pouvoir toxique des substances médicamenteuses. *Journ. de Physiol. et Path. gén.*, **35**, 329, 348, 709, 721, 950 (1937).
55. RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). — Stabilisation des paramètres de l'excitabilité du tronc nerveux moteur en milieu privé d'électrolytes. Application à l'étude quantitative de l'activité comparée du chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol. *Bull. Sc. Pharm.*, **43**, 401 (1936).
- De l'influence de la nature de l'acide sur l'action qu'exercent, sur le nerf moteur, différents sels de la base novocaïne et de morphine ; comportement qualitatif différent selon les concentrations. *C. R. Ac. Sc.*, **205**, 251 (1937).
56. — Influence exercée sur l'imbibition du muscle strié (gastrocnémien de *Rana esculenta*) par le chlorhydrate de cocaïne. Comparaison avec les chlorhydrates de diverses bases anesthésiques locales. *Anesth. et Analg.*, **4**, 489 (1938).
57. — Action de divers sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol sur les filaments mycéliens de l'*Ascoidea rubescens* (Brefeld). *C. R. Soc. Biol.*, **131**, 68 (1939).
58. REY (G.). — Contribution à l'étude de la laine. Thèse doct. ès Sc. Lyon, 1927.
59. RISSE (O.). — Ueber die Durchlässigkeit von Kollodium und Eiweissmembranen für einige Ampholyte. II. Quellungs-einflüsse. *Pflüger's Arch.*, **213**, 685 (1926).
60. RYSELBERGHE (A. van). — Influence de la température sur la perméabilité du protoplasme vivant pour l'eau et les substances dissoutes. *Rec. de l'Inst. botan.*, Bruxelles, **5**, 226 (1902).
61. SCHRYVER (S. B.). — The Formation of a gel from cholate solutions having Many Properties analogous to those of cell Membranes. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, Ser. B. 1914, t. **87**, p. 366.

62. SOMOGYI (R.). — Quellung von Fibrin durch Säuren. *Biochem. Zeitschr.*, **120**, 103 (1921).
63. TRAUBE (J.). — Théorie der Narkose *Pflüger s' Arch.*, **160**, 501 (1915).
64. VIOLLE (P. L.) et DUFOURT (P.). — Action des eaux minérales sur les colloïdes cellulaires. *Ann. Inst. Hydr. et Clim.*, **5**, 21 (1927).
65. WESSEBERGE (H.). — Les variations de poids subies par les tissus musculaires et nerveux dans l'eau et dans quelques solutions salines sont-elles conditionnées par des phénomènes osmotiques. Thèse *Doct. Sc.* Paris, 1918.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7

CHAPITRE I

Données bibliographiques.

Travaux de J. Régnier et de ses collaborateurs.....	11
Importance du gonflement des membranes sur leur perméabilité.	
Travaux sur le gonflement de gels divers.....	12

CHAPITRE II

Techniques utilisées. Influence de divers facteurs.

Principaux gels employés.....	19
Mesure du gonflement.....	21
Conditions modifiant le gonflement.....	22
Gélatine {	
Concentration de la gelée.....	23
Concentration des solutions alcaloïdiques.....	26
Influence du pH.....	28
Influence de la température.....	34
Fibrine {	
Concentration des solutions alcaloïdiques.....	36
Influence du pH.....	37
Influence de la température.....	39
Conclusion.....	40

CHAPITRE III

Influence de l'acide combiné au para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol sur le gonflement de gels divers.

Gonflement de gels divers, inertes ou vivants dans des solutions équivalents en base de différents sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol.....	42
---	----

Résultats obtenus avec la gélatine.....	43
Degré de gonflement.....	43
Vitesse de gonflement.....	48
Résultats obtenus avec la fibrine.....	49
Résultats obtenus avec des boyaux.....	51
Résultats obtenus avec des nerfs.....	52
Résultats obtenus avec le muscle.....	54
Résultats obtenus avec des laminaires.....	56
Conclusion.....	58
Gonflement de la gélatine dans les solutions équivalentes en base du même sel (chlorhydrate) de différentes bases anesthésiques locales.....	61
Conclusion.....	62

CHAPITRE IV

Etude de la pénétration dans les gels de solutions de différents sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol.

Mesure de la pénétration dans la gélatine.....	64
Le sel pénètre-t-il dans son entier ou l'acide modifie-t-il seulement la pénétration de la base ?.....	68
Etude de la pénétration de l'acide et de la base en gélatine, à gonflement libre.....	71
Etude de la pénétration de l'acide et de la base en gel de gélatine, à gonflement limité.....	72
Etude de la pénétration de l'acide et de la base dans un gel de gélose, à gonflement limité.....	73
Etude de la pénétration de l'acide et de la base dans un nerf....	74
Conclusion.....	75
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	80

